

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Christian Stief



**Stellenwert der Volumetrie in der Verlaufsbeurteilung des metastasierten  
Nierenzellkarzinoms**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von

Caroline Romitan-Baum

aus

Bamberg

2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

**Berichterstatter:** Priv. Doz. Dr. Michael Staehler

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. Sabine Brookman-May

**Dekan:**

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

**Tag der mündlichen Prüfung:** 29.10.2015

## Curriculum Vitae

Caroline Ruth Romitan-Baum

### Persönliche Daten

Geburtsdatum: 10.12.1980

Geburtsort: Bamberg

### Ausbildung

9/87 bis 7/91

Waldschule Rückersdorf 9/87 bis 7/91

9/91 bis 7/00

Christoph-Jacob-Treu-Gymnasium

Abschluss Abitur

10/03 bis 8/08

Ludwig-Maximilians-Universität

8/08 bis 12/09

Friedrich-Alexander-Universität

Approbation 10.12.2009

### Berufserfahrung

1.1.2010

Klinikum Nürnberg Fachabteilung Anästhesie

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1	<b>Das Nierenzellkarzinom.....</b>	<b>6</b>
1.1.1	Epidemiologie .....	6
1.1.2	Diagnostik .....	7
1.1.3	Pathologie und Staging .....	7
1.1.4	Therapie .....	9
1.2	<b>Die Computertomographie.....</b>	<b>11</b>
1.2.1	Geschichte der Computertomographie .....	11
1.2.2	Physikalische Grundlagen .....	11
1.2.3	Befundung des metastasierten NCC im CT .....	12
1.2.3.1	RECIST.....	12
1.2.3.2	Volumetrie .....	13
1.2.3.3	Vor- und Nachteile der RECIST-Kriterien bzw. der Volumetrie .....	14
1.3	<b>Ziel der Arbeit .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>15</b>
2.1	<b>Patientenkollektiv und Untersuchungsabläufe .....</b>	<b>15</b>
2.2	<b>Therapie.....</b>	<b>16</b>
2.3	<b>Datenerhebung .....</b>	<b>16</b>
2.4	<b>Analyse der Daten .....</b>	<b>16</b>
2.4.1	Graphische Darstellung.....	16
2.4.2	Statistik .....	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse der patientenbezogenen Auswertung .....</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassende Auswertung.....</b>	<b>56</b>
4.1	<b>Vergleich von Volumetrie und RECIST im Bezug auf den Zeitpunkt .....</b>	<b>61</b>
4.2	<b>Sensitivität und Spezifität:.....</b>	<b>62</b>
4.3	<b>Progressive Disease.....</b>	<b>63</b>
4.3.1	Volumetrie .....	63
4.3.2	RECIST .....	63
4.3.3	Beurteilung: .....	63
4.4	<b>Stable Disease .....</b>	<b>64</b>
4.4.1	Volumetrie .....	64
4.4.2	RECIST .....	64
4.4.3	Beurteilung: .....	64
4.5	<b>Partial Response .....</b>	<b>65</b>
4.5.1	Volumetrie .....	65
4.5.2	RECIST .....	65
4.5.3	Beurteilung: .....	65
4.6	<b>Gesamt .....</b>	<b>66</b>
4.6.1	Volumetrie .....	66
4.6.2	RECIST .....	66
4.6.3	Beurteilung .....	66

<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis:.....</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis: .....</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>82</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Nierenzellkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom ist mit einer Prävalenz von mehr als 90 % der häufigste aller Nierentumore und das dritthäufigste urologische Malignom. Die jährliche Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. 11 000 und ist weltweit steigend. In Deutschland sind 12,7 Frauen pro 100 000 Einwohner betroffen, bei Männern beläuft sich die Zahl auf 22,9 pro 100 000 Einwohner. Somit ist der Anteil des Nierenzellkarzinoms bei Frauen 3,2 % und bei Männern 4,9 % aller malignen Neoplasien.

Auch das Lebenszeitrisko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, ist für Frauen mit 1,1 % ebenfalls niedriger als für Männer mit 1,8 %. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Männer liegt bei 68 Jahren, für Frauen bei 71 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 75 %, wobei die Prognose vom Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig ist. Laut RKI haben die frühen Stadien (T1 und T2) in Deutschland einen Anteil von 74 % der Erstdiagnosen. (1)

Etwa 30 % aller Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen und 30-50% entwickeln diese im weiteren Krankheitsverlauf. (2, 3)

Dabei zeigt sich folgendes Metastasierungsmuster nach absteigender Häufigkeit: Lunge, Weichteile (Lymphknoten, Muskeln), Knochen, Leber, ZNS, Haut. (4)

Die 5 Jahres Letalität wird auf ca. 40 % geschätzt. Als Risikofaktoren gelten vor allem Rauchen, Bluthochdruck und Übergewicht, aber auch hormonelle Faktoren und Expositionen mit Blei, petrochemischen Substanzen, Teer, Cadmium, Dieselabgasen, Asbest, Thorotrast und Holzschutzmitteln scheinen eine Rolle zu spielen. Zu den gesicherten Ursachen zählen die chronische Niereninsuffizienz, eine positive Familienanamnese, die von Hippel Lindau'sche Krankheit sowie die tuberöse Sklerose. (1)

### 1.1.2 Diagnostik

In der Klinik können Anzeichen eines Nierentumors als klassische Trias die Makrohämaturie, Flankenschmerz und eine tastbare abdominelle Raumforderung sein, wobei dies mit nur 9 % der Fälle auftritt. (5)

Bis zu 20 % der Nierenzellkarzinome bilden ektop Hormone. Dabei kann sich ein paraneoplastisches Syndrom entwickeln, wie z.B. eine Hyperkalzämie durch parathormonähnliche Substanzen oder ein arterieller Hypertonus durch Reninproduktion. Dies wird als Stauffer-Syndrom bezeichnet. (6)

Mehr als 50 % der Tumoren werden zufällig durch die Bildgebung aufgrund von Routineuntersuchungen oder anderer Erkrankungen entdeckt. (7)

Damit ist die Sonographie und Computertomographie wie auch vereinzelt die Kernspintomographie wegweisend bei der Diagnose eines Nierentumors.

### 1.1.3 Pathologie und Staging

Das Nierenzellkarzinom ist makroskopisch gut vom Nierengewebe abgegrenzt und besitzt eine gelb-braune Farbe. Die Schnittfläche ist inhomogen durch einblutende und nekrotische Herde. 10-20 % zeigen Verkalkungen, ein Tumorzapfen der Nierenvene ist in 10 % nachweisbar.

Histopathologisch lassen sich im Wesentlichen vier Subtypen unterscheiden: Mit ca. 75 % ist das klarzellige Nierenzellkarzinom das Häufigste. Es entwickelt sich aus epithelialen Zellen des proximalen Tubulus, ebenso wie das papilläre Nierenzellkarzinom mit einer Häufigkeit von 15 %. Das papilläre Nierenzellkarzinom metastasiert seltener und wird in zwei Typen unterteilt: Typ I sind kleine Zellen mit einem blassen Zytoplasma, Typ II große Zellen mit einem eosinophilen Zytoplasma. Das chromophobe Nierenzellkarzinom entsteht aus epithelialen Zellen im Bereich des Übergangs vom distalen Tubulus zum Sammelrohr. Seine Häufigkeit beträgt 5 %. Der vierte Subtyp ist das Ductus-Bellini-Karzinom mit ca.  $\leq 1$  %. Sein Ursprung sind die Epithelzellen der Sammelrohre. Sarkomatoide Veränderungen können sich in jedem Subtyp finden, histopathologisch zeigen sich Spindelzellen. (8)

Das TNM-System nach der UICC (Union International Contre le Cancer) von 2010 wird zur Klassifikation der lokalen Ausdehnung angewendet und beeinflusst somit die Therapie und ermöglicht eine Aussage zur Prognose.

T beschreibt den Primärtumor. Dieser wird speziell für das Nierenzellkarzinom in folgende Unterkategorien eingestuft: (9)

T1:

- T1a: Tumor kleiner als 4 cm
- T1b: Tumor 4 cm bis 7 cm groß

T2:

Tumor begrenzt auf die Niere, größer als 7 cm.

- T2a: Tumor 7 cm bis 10 cm groß.
- T2b: Tumor über 10 cm groß

T3:

Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe oder breitet sich in größeren Venen aus, noch begrenzt innerhalb der Gerota-Faszie.

- T3a: Tumorausdehnung in die Nierenvene, deren segmentalen Äste oder Infiltration von perirenalem Fettgewebe
- T3b: Tumorausdehnung in Vena cava unterhalb des Zwerchfells
- T3c: Tumorausdehnung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand

T4:

Infiltration durch die Gerota-Faszie

„N“ beschreibt den Lymphknotenbefall und wird in folgende Unterkategorien eingestuft:

- N0: keine Lymphknotenmetastasen
- N1: Metastase in einem Lymphknoten
- N2: Metastasen in mehreren Lymphknoten

M beschreibt Fernmetastasen, folgende Unterkategorien werden angewendet:

- M0: keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen

Mit G wird eine Aussage zum histologischen Grading gemacht:

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Nach Robson (1963) wird das Nierenzellkarzinom in folgende Stadien eingeteilt: (2)  
(10)

- Stadium I: begrenzt auf die Niere
- Stadium II: begrenzt innerhalb der Gerota-Faszie
- Stadium III: Invasion von großen Venen, regionale Lymphknotenmetastasen
- Stadium IV: Infiltration von Nachbarorganen, Fernmetastasen



#### 1.1.4 Therapie

Bei chirurgisch resektablen Primärtumoren oder Metastasen ist die chirurgische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms das Mittel der Wahl. Dabei ist die radikale Nephrektomie für lokalisierte Nierenzellkarzinome das übliche Operationsverfahren. Dennoch entwickeln 20 bis 30 % der Patienten postoperativ Metastasen. Bei 25 bis 30 % der Patienten sind bei Erstdiagnose bereits Metastasen nachzuweisen. Eine multiple Metastasierung ist bei über 95 % zu finden. Daher trägt die systemische Behandlung des Nierenzellkarzinoms eine bedeutende Rolle.

Das Nierenzellkarzinom zeigt eine Unempfindlichkeit gegen die meisten Chemotherapeutika. Lediglich bei Fluorouracil und Gemcitabin ist eine Aktivität nachzuweisen, jedoch wird selten eine dauerhafte Remission erreicht. (11)

Eine Immuntherapie mit biologischen Wirkstoffen ist erfolgreicher, zu ihnen zählen u.a. Interferon alpha und Interleukin 2.

Interferon alpha gehört zu den Glykoproteinen, die immun-modulatora und antiproliferative Aktivitäten aufweisen. In vitro konnte eine direkte antiproliferative Wirkung auf Nierenkrebszellen nachgewiesen werden.

Interleukin 2 ist als T-Zell-Aktivator bekannt. Die Proliferation des Tumors kann durch aktivierte T-Lymphozyten beeinträchtigt werden.

Die kombinierte Gabe beider Immunmodulatoren konnte in bis zu 40 % der Patienten eine partielle Remission erzielen. (12)

Die besten Ergebnisse einer systemischen Therapie konnten jedoch mit Inhibitoren der Signaltransduktion erreicht werden. V.a. Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor) werden vermehrt von Tumorzellen produziert, um neue Blut- und Lymphgefäße zu bilden und so eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherzustellen.

Aber auch andere Signalwege im Zellzyklus sind für die Produktion von Wachstumsfaktoren und somit für die Tumorphiliferation essentiell. Verschiedene Inhibitoren greifen in den Stoffwechsel der Tumorzelle ein und unterbrechen die Produktion von verschiedenen wachstumsfördernden Faktoren. Hierzu gehören die Multikinase-Hemmer Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib, die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus als auch der selektive Angiogenese-Hemmer Axitinib. (13-17)

Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib sind Multikinase-Inhibitoren, die vor allem VEGF- und PDGF Rezeptoren hemmen.

Axitinib hemmt selektiv VEGF-Rezeptoren und greift so die Neoangiogenese ein.

Die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus hemmen einen Proteinkomplex, der am Anfang einer Kaskade von Signalwegen für Zellwachstum steht.

Eine weitere Möglichkeit, die Angiogenese zu hemmen, besteht in dem monoklonalem Antikörper Bevacizumab, der direkt gegen VEGF gerichtet ist. (18)

Um den optimalen Erfolg mit der medikamentösen Therapie gegen das Nierenzellkarzinom zu erzielen, ist in Zusammenschau mehrerer Studien ein Algorithmus entwickelt worden:

Algorithmus der Erstlinientherapie: (19)

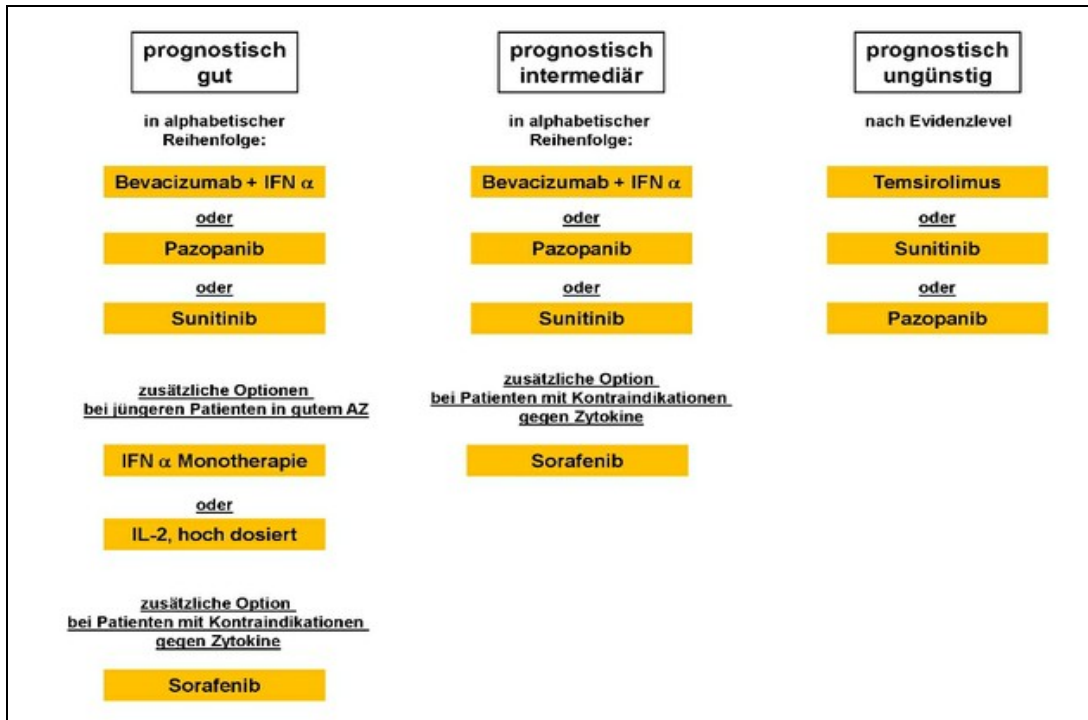


Abbildung 1: Algorithmus der Erstlinientherapie

Als Zweitlinientherapie gilt derzeit folgender Algorithmus: (19)

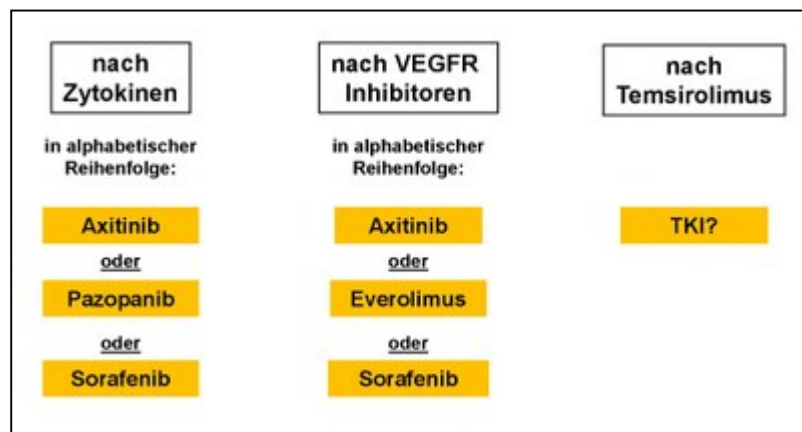


Abbildung 2: Algorithmus Zweitlinientherapie

## 1.2 Die Computertomographie

### 1.2.1 Geschichte der Computertomographie

Die Röntgenstrahlung, 1895 von Wilhelm Conrad Röntgen entdeckt, ist Voraussetzung für die Entwicklung der Computertomographie. Abgeleitet vom Altgriechischen *tome*, „Schnitt“ und *graphein*, „schreiben“ bezeichnet die Computertomographie die rechnerbasierte Auswertung mehrerer Röntgenaufnahmen mit dem Resultat eines Schnittbildes. Basierend auf Arbeiten des Physikers A.M. Cormack gelingt es Godfrey N. Hounsfield erstmals 1972 in London durch computergestützte Tomographie (CT) überlagerungsfreie Bilder einer Objektschicht zu erzeugen. (20) Seit 1974 werden CT-Systeme durch Medizintechnikhersteller produziert und weiterentwickelt. Somit begann mit der Computertomographie eine neue Epoche in der bildgebenden Diagnostik.

### 1.2.2 Physikalische Grundlagen

Basierend auf der Abschwächung von Röntgenstrahlen durch die Materialeigenschaften des durchstrahlten Objektes entsteht bei der Computertomographie eine Abbildung aus mehreren Grautönen. Je dichter das durchleuchtete Gewebe ist, desto höher ist dessen Absorptionskoeffizient. Im CT-Bild stellt sich dieses mit helleren Grauwerten dar. Durch unterschiedliche lokale Zusammensetzung des Gewebes entstehen Kontraste, geringste Unterschiede im Gewebe können so sichtbar gemacht werden. (21) Spezifische Dichtewerte werden in Hounsfield-Einheiten (HE) wiedergegeben, dabei ist für Wasser der Wert 0 HE und für Luft der Wert 1000 HE festgelegt worden.

Die unterschiedlichen Gewebearten sind in Relation zu diesen Werten gesetzt. Im Bezug auf die angrenzenden Gewebe werden die CT-graphisch dargestellten Strukturen als isodens bei gleicher Dichte, als hypodens bei geringerer Dichte und als hyperdens bei höherer Dichte beschrieben. (22)

In der Praxis werden aus verschiedenen Richtungen Absorptionsprofile des Patienten erstellt und daraus die Volumenstruktur rekonstruiert. Um eine räumliche Anordnung zu erhalten rotiert eine Röntgenquelle um den liegenden Patienten und emittiert dabei kegelförmig Röntgenstrahlen. Für jedes Volumenelement wird durch die computergestützte Bildrekonstruktion der Absorptionsgrad ermittelt.

Diese Rekonstruktionseinheit aus dem Volumen-Datensatz wird Voxel genannt und. Das errechnete Bild wird als Transversalschnitt wiedergegeben. Mit spiralförmigen Röhrenumläufen lassen sich angrenzende Schnitte erzeugen. So kann jeder gewünschte Abschnitt des Körpers untersucht werden. (21, 23)

### 1.2.3 Befundung des metastasierten NCC im CT

#### 1.2.3.1 RECIST

Um eine Erkrankung im CT zu erfassen und den Verlauf zu beschreiben benötigt man standardisierte Beurteilungskriterien. Diese sind in den **Leitlinien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren** (RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS = RECIST GUIDELINES) festgehalten. (24)

Mittlerweile existieren zwei Versionen von RECIST.

Die erste Version RECIST 1.0 aus dem Jahr 2000 setzt das Vorhandensein von mindestens einer messbaren Läsion voraus. Im Spiral-CT bedeutet das eine Größe von 10 mm. Als nicht-messbare Läsionen zählen Läsionen < 10 mm, Knochenläsionen, zystische Läsionen u.a. alle initial gemessenen Läsionen sind im Follow-up immer durch die gleiche Untersuchungsmethode zu beurteilen, dies bedeutet immer in axialer Ebene und im gleichen Fenster.

Als Ziel-Läsionen werden alle messbaren Läsionen bis maximal 5 pro Organ, jedoch maximal 10 insgesamt dokumentiert. Dabei sollen die größten beziehungsweise die am besten darstellbaren Läsionen gewählt werden. Die Summe der längsten Durchmesser [ $S_{Dm}$ ] der einzelnen Ziel-Läsionen ist dann der Wert, der in der Verlaufskontrolle beurteilt wird. Nicht messbare Läsionen werden im Verlauf lediglich beschrieben.

Die Kriterien des Therapie-Ansprechens sind in folgender Tabelle aufgeführt:

		<b>Ziel-Läsionen</b>	<b>Nicht-Ziel-Läsionen</b>
Komplette Remission	CR	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen, zusätzlich normalisierter Tumor-Marker
Partielle Remission	PR	Reduktion um 30 %	----
Stable Disease	SD	Reduktion um < 30 % und keine Progression > 20 %	Tumor-Marker über der Norm, Nachweis von mind. 1 Läsion
Progressive Disease	PD	Progression um > 20 % oder mind. 1 neue Läsion	1 neue Läsion oder deutliche Vergrößerung der Läsionen

Tabelle 1: RECIST-Kriterien 1.0 (Jahr 2000)

Mit der aktuellen Version RECIST 1.1 von 2009 werden zur Ermittlung der Gesamttumorlast nur insgesamt fünf Läsionen (maximal zwei Läsionen pro Organ) beurteilt (25). Lymphknoten werden nun nach spezifischen Vorgaben berücksichtigt, ebenso zystische als auch osteolytische Tumorformationen.

Neu ist außerdem, dass der Progress von primär non-target-lesions an Bedeutung gewinnt, so wird auf die Dynamik des Tumorwachstums besser eingegangen. Die prozentualen Veränderungen zur Einordnung in ein Krankheitsstadium sind gleich geblieben, zur Definition einer Progressive Disease wird jedoch zusätzlich ein absolutes Größenwachstum von mindestens 5 mm (Summe aller Durchmesser) gefordert. (25)

Für diese Arbeit sind noch nach den vorherigen Leitlinien vom Jahr 2000 insgesamt maximal zehn Läsionen (fünf Läsionen pro Organ) zur Verlaufsbeurteilung ausgemessen worden (RECIST Kriterien 1.0 (24)).

### 1.2.3.2 Volumetrie

Um ein Volumen in der Computertomographie zu bestimmen sind verschiedene Verfahren möglich. Meist werden automatisierte Computerprogramme genutzt, die auf Algorithmen basieren. Das Segmentationsverfahren wird vom Automatisierungsgrad bestimmt, für diese Arbeit wurde ein halbautomatisches Segmentationsverfahren angewandt. Dabei wird eine Läsion zunächst vom Untersucher markiert, dann dreidimensional rekonstruiert und daraus das Volumen errechnet.

Noch wurden keine einheitlichen Response-Kriterien für die Volumetrie definiert, in Anlehnung an RECIST sind jedoch schon volumetrische Grenzwerte für die einzelnen Krankheitsstadien ermittelt worden.

Zur Klassifizierung der Größenzu- oder -abnahme einer Raumforderung wurden unter Berücksichtigung der Formel für Volumen von sphärischen Körpern

$$V = 4/3 \times \pi \times r^3$$

und Annahme einer Kugel- oder Ellipsenform für diese Arbeit folgende prozentuale Änderungen festgelegt:

- Volumenzunahme von  $\geq 40\%$  bedeutet Zuordnung zu einer progressive disease (PD).
- Volumenabnahme von  $\leq 65\%$  bedeutet Zuordnung zu einer partial response (PR).

### 1.2.3.3 Vor- und Nachteile der RECIST-Kriterien bzw. der Volumetrie

Im Folgenden sind sowohl Vor- als auch Nachteile der RECIST –Kriterien bzw. der Volumetrie aufgezählt. (26)

#### RECIST Vorteile:

- begrenzte Zahl an Targetläsionen
- längster Durchmesser (eine einzige, standardisierte Messung)

#### RECIST Nachteile:

- unpräzise
- Abhängigkeit vom Beurteiler
- zeitaufwendig
- Targetläsionen unter Therapie (Nekrosen)
- Relation von Durchmesser – Volumen ist nicht linear

#### Volumetrie Vorteile:

- Präzision, da Volumen alle drei Dimensionen einbezieht und auch nicht sphärisches Wachstum berücksichtigt wird
- Objektivität/Reproduzierbarkeit aufgrund automatisierter Verfahren

#### Volumetrie Nachteile:

- Volumenzunahmen weisen einen sehr weiten Bereich von -65 % bis +40 % Volumenänderung für die Klassifikation stable disease auf. (aufgrund von RECIST-äquivalent errechneten Grenzwerten) (27)

### 1.3 Ziel der Arbeit

Die systemische Therapie eines malignen Tumors basiert auf einer genauen und validen Bestimmung der Tumorausbreitung. Bei der Erfassung und Bewertung der Metastasierung sind bildgebende Methoden das Mittel der Wahl.

Dabei bestehen unterschiedliche Vorgehensweisen zur Messung der Tumorlast und der Beurteilung der Wirksamkeit systemischer Therapien. In der Evaluation der Therapie sind standardisierte Methoden grundlegend, die Fachliteratur hebt mehrfach die Bedeutung standardisierter Bewertungsmaßstäbe für den klinischen Alltag hervor. (28, 29)

In den letzten Jahren hat sich die Methode nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST-Kriterien vielfach durchgesetzt. (24) Bei einem unregelmäßigen Tumorwachstum kann die Verlaufsbeurteilung einer Therapie unter Anwendung der eindimensionalen Messung dennoch unterschiedlich ausfallen. (30)

Das Tumorwachstum kann mit Hilfe der Volumetrie exakter beschrieben werden. Dieses ist in der Computertomographie mit halbautomatisierten Verfahren möglich. (31)

Im Klinikum Großhadern der Universität München sind die verschiedenen Therapieregime von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom anhand der RECIST-Kriterien evaluiert worden. Im Rahmen dieser Dissertation sind die einzelnen CT-Untersuchungen auf die metastatischen Raumforderungen volumetrisch neu ausgewertet und mit dem Ergebnis nach RECIST im Bezug auf den klinischen Verlauf verglichen worden.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsabläufe

Für diese Arbeit wurden Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom untersucht. Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 38 Patienten der Urologischen Klinik Großhadern zusammen, darunter 14 Frauen und 24 Männer. Das Lebensalter erstreckte sich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung von 35 bis 80 Jahren, im Mittelwert 61,4 Jahre.

Zur Verlaufsbeurteilung wurden regelmäßig CT-Untersuchungen durchgeführt. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Untersuchungen und die Anzahl der gesamten Untersuchungen pro Patient nicht einheitlich, woraus eine gewisse Inhomogenität des Patientenkollektivs resultiert.

## 2.2 Therapie

Die Patienten erhielten während der Verlaufsbeurteilung zum Teil unterschiedliche Therapien, darunter die Kombination IL/INF/5-FU, Sorafenib, Peptidvakzine, Sunitinib, Placebo als auch Radiatio, Chemoembolisation und Metastasenchirurgie.

## 2.3 Datenerhebung

Diese Arbeit wurde als retrospektive Analyse anhand CT-Aufnahmen des Klinikums Großhadern durchgeführt. Pro Patient wurden mindestens 2 Untersuchungszeitpunkte zur Verlaufsbeurteilung evaluiert. Damit ergaben sich insgesamt 172 Untersuchungszeitpunkte. Nach den RECIST-Kriterien sind pro Aufnahme max. 10 Metastasen, davon max. 5 pro Organ, ausgewählt worden. Zu jedem Zeitpunkt wurde die Größenveränderung der ausgewählten Metastasen im CT sowohl anhand des Durchmessers als auch des Volumens beurteilt.

Für die Größenänderung im Durchmesser wurde vom Untersucher der größte Diameter der Läsion vermessen und nach den RECIST-Kriterien den Kategorien PD (progressive disease), SD (stable disease) und PR (partial response) zugeordnet.

Mit Hilfe einer Segmentationssoftware (OncoCare 2008 von Siemens Healthcare) ist das Volumen der gleichen Läsion dreidimensional semiautomatisch ermittelt worden. Dabei wurde zunächst der Durchmesser manuell bestimmt, die Segmentierung und die Volumetrie erfolgten anhand eines Algorithmus automatisch. Zur Beurteilung der Größenänderung in der Volumetrie sind die prozentualen Definitionen der RECIST-Leitlinie unter Annahme eines sphärischen Wachstums angepasst worden, welche selbstverständlich nur annäherungsweise verstanden werden dürfen.

## 2.4 Analyse der Daten

### 2.4.1 Graphische Darstellung

Im Bezug zur Baseline-Untersuchung wurden die prozentualen Veränderungen graphisch in einer zeitlichen Verlaufskurve visualisiert, aus der auch das jeweils aktuelle Therapieregime hervorgeht. In den Verlaufskurven ist auf der y-Achse die prozentuale Veränderung sowohl im Durchmesser als auch im Volumen aufgetragen. Die x-Achse gibt den Zeitverlauf wieder, wobei die einzelnen Untersuchungstage dargestellt sind. Jeder Untersuchungszeitpunkt wurde den Kategorien PD, SD oder PR zugeordnet. Anhand der Klinik des einzelnen Patienten wurde die Klassifizierung als „richtig erkannt“ (+) oder „falsch erkannt“ (-) deklariert.



### 2.4.2 Statistik

Es wurden die jeweiligen Verläufe beschrieben, und die Ergebnisse nach RECIST mit der Volumetrie verglichen.

Der Anteil der Messungen, der im Bezug auf die Klinik als „richtig“ oder „falsch“ erkannt wurde, ist jeweils für die Kategorien PD, SD und PR sowohl in der diametrischen als auch der volumetrischen Messung errechnet worden.

Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel, Version 2010 durchgeführt.

## 3 Ergebnisse der patientenbezogenen Auswertung

### Retrospektive Verlaufsbeurteilung Volumetrie versus Durchmesser an einzelnen Patienten

Die Beurteilung jeder einzelnen Messung (Event) sowohl mit der Volumetrie als auch nach RECIST-Kriterien im zeitlichen Verlauf wurde anhand folgender Fragestellung vorgenommen:

Mit welchem Verfahren ist die Entscheidungsfindung bezüglich weiterer Therapie früher möglich?

+: Messverfahren erkennt Krankheitsverlauf richtig

-: Messverfahren erkennt Krankheitsverlauf falsch

### Pat. Nr. 1

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD	4 PD	5 SD
Volumetrie	+	+	+	+	+
Durchmesser	-	+	+	+	+

Tabelle 2: Patient Nr. 1

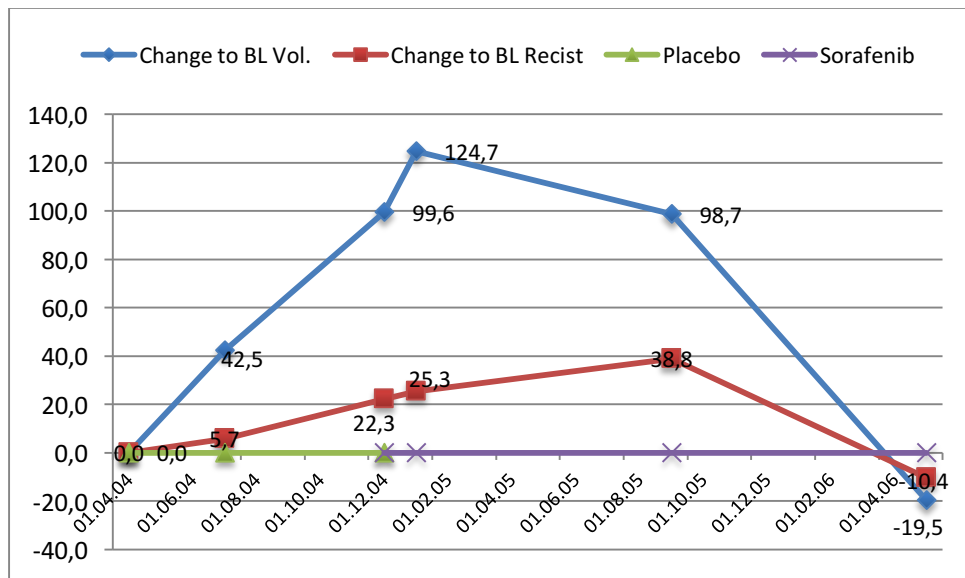


Abbildung 3: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 1

### Beurteilung Patient Nr. 1:

Nach RECIST-Kriterien ist der Krankheitsverlauf zum Mess-Zeitpunkt 1 als SD statt PD klassifiziert worden. Wie aus der Graphik ersichtlich befand sich der Patient zu diesem Zeitpunkt jedoch unter Placebo-Therapie. Das Fortschreiten der Erkrankung ist mit der Volumetrie ein Untersuchungsintervall früher entdeckt worden.

## Pat. Nr. 2

Event-Nr.	1 SD	2 PR	3 SD	4 SD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	+	-	+	+

Tabelle 3: Patient Nr. 2

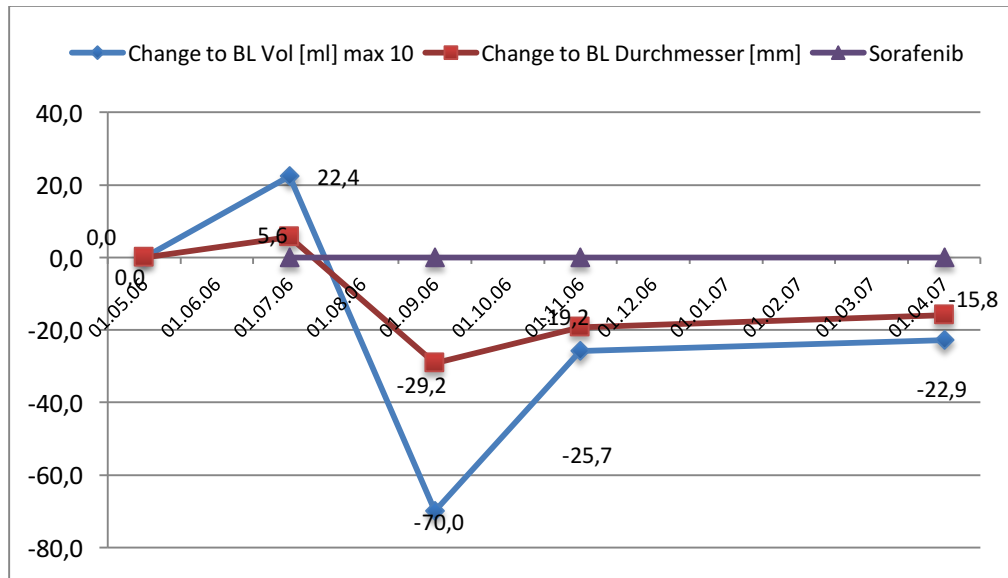


Abbildung 4: Verlaufsentwicklung Patient Nr 2

## Beurteilung Patient Nr. 2:

Nach RECIST-Kriterien ist der Krankheitsverlauf zum Mess-Zeitpunkt 2 als SD statt PR klassifiziert worden. Diese Untersuchung fand zwei Monate nach Behandlungsstart mit Sorafenib statt. Mit der Volumetrie wird das Ansprechen auf die Therapie ein Untersuchungsintervall früher erkannt. Im weiteren Verlauf zeigen beide Methoden den gleichen Trend.

### Pat. Nr. 3

Event-Nr.	1 PR	2 PR	3 PR
Vol.	+	+	+
Durchm.	-	-	+

Tabelle 4: Patient Nr. 3

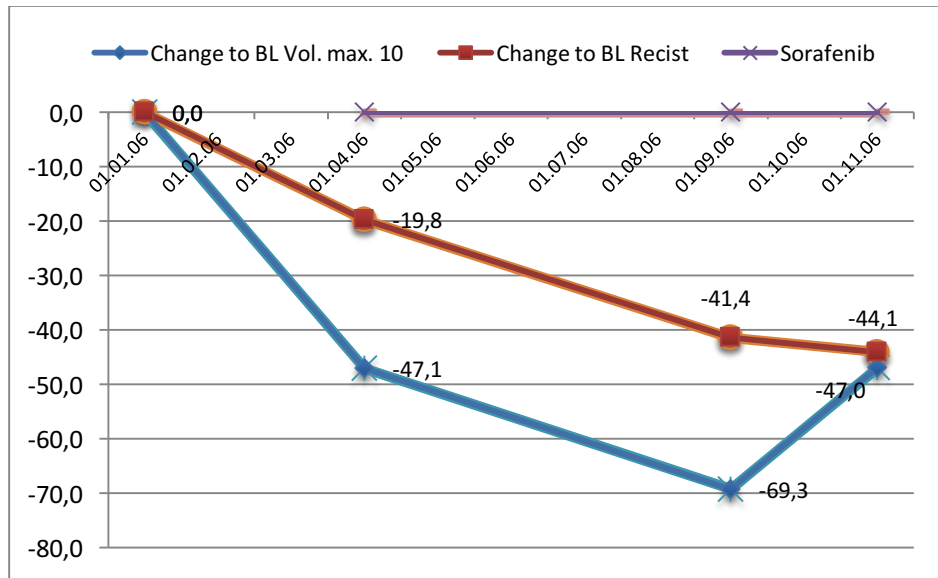


Abbildung 5: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 3

### Beurteilung Patient Nr. 3:

Mit Hilfe der Volumetrie ist ein Therapieansprechen bei diesem Patienten eine Kontrolluntersuchung früher zu erkennen als nach RECIST-Kriterien, wonach der Krankheitsverlauf zum Messzeitpunkt 1 als SD statt PR klassifiziert wird.

#### Pat. Nr. 4

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 PD	4 PD	5 PD	6 PD
Vol.	+	+	+	+	+	+
Durchm.	-	+	-	+	+	+

Tabelle 5: Patient Nr. 4

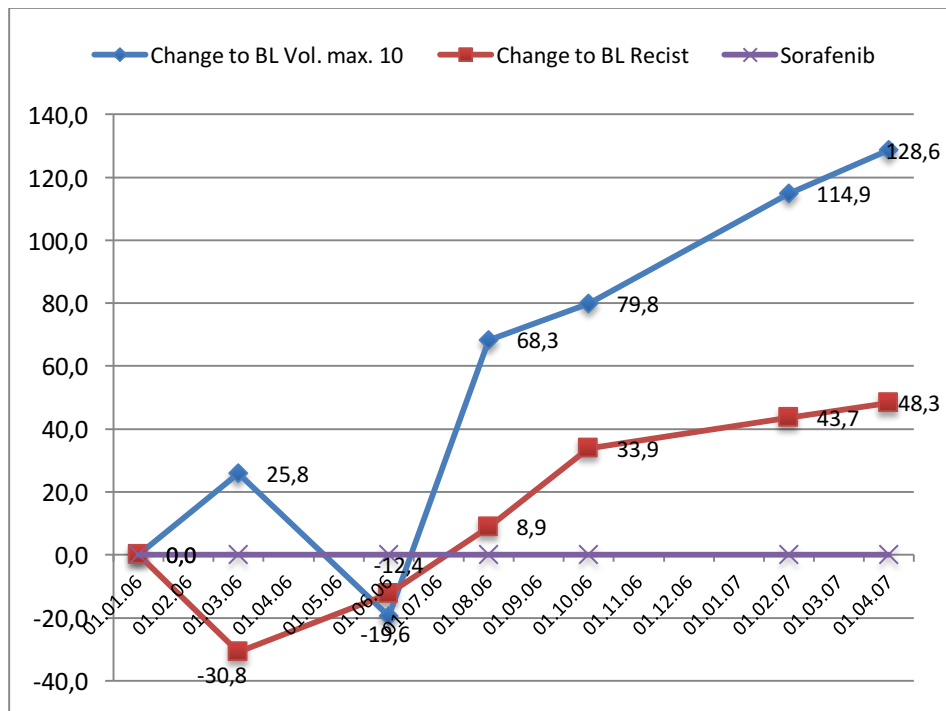


Abbildung 6: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 4

#### Beurteilung Patient Nr. 4:

Zum ersten Messzeitpunkt zeigt sich nach RECIST zwar ein geringfügiges Therapieansprechen (PR), Klinik als auch der weitere Verlauf sprechen jedoch für eine stabile Krankheitsphase und schließlich eine progressive Erkrankung. Mit der Volumetrie ist dieser Krankheitsverlauf stimmiger dokumentiert.

### Pat. Nr. 5

Event-Nr.	1 PR	2 SD	3 SD	4 SD	5 SD
Vol.	+	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	-	+

Tabelle 6: Patient Nr. 5

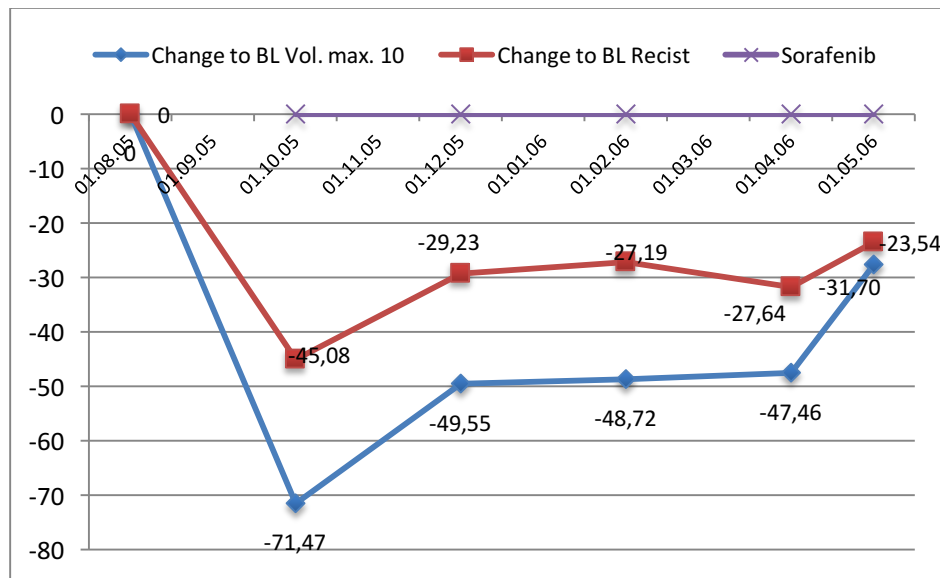


Abbildung 7: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 5

### Beurteilung Patient Nr. 5:

Zum Untersuchungszeitpunkt 4 wird nach RECIST der Krankheitsverlauf als stabil statt regressiv klassifiziert. Gesamtverlauf als auch die Beurteilung mit Hilfe der Volumetrie sprechen für eine PR.

### Pat. Nr. 6

Event-Nr.	1 PD	2 PD
Vol.	+	+
Durchm.	+	+

Tabelle 7: Patient Nr. 6

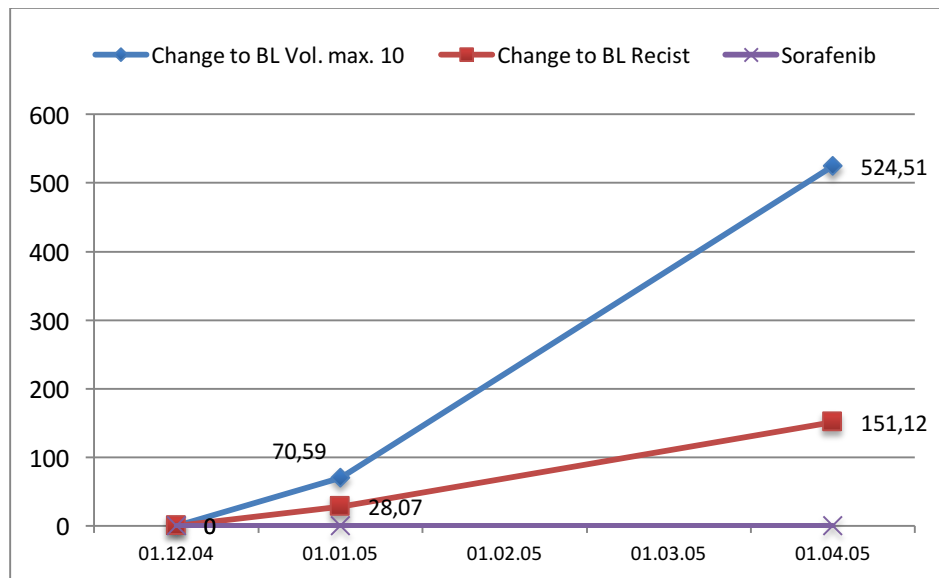


Abbildung 8: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 6

### Beurteilung Patient Nr. 6:

Sowohl mit der Volumetrie und als auch mit dem Durchmesser ist der Krankheitsverlauf erkennbar. Die Volumetrie zeigt ein deutlicheres Ergebnis.

### Pat. Nr. 7

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 SD	4 SD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	-	+	+	+

Tabelle 8: Patient Nr. 7

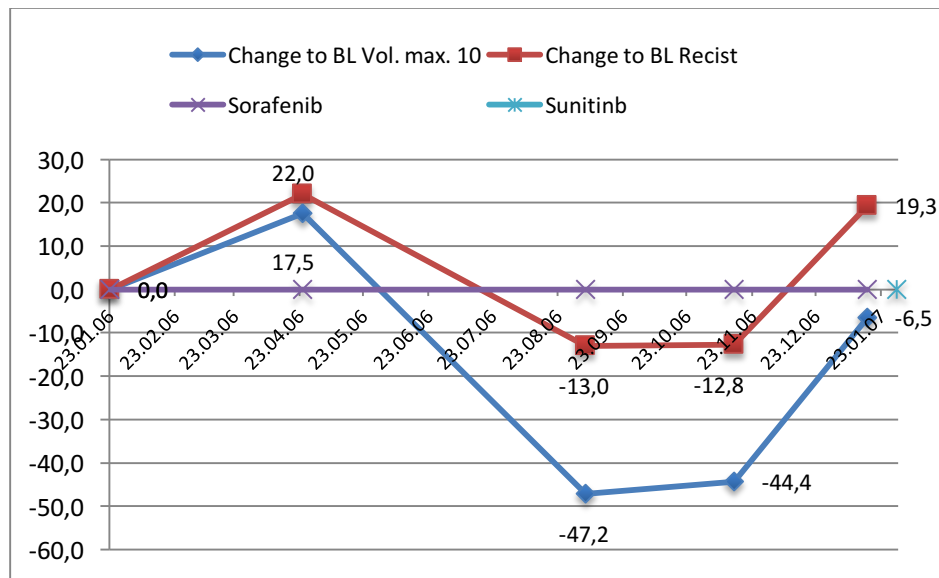


Abbildung 9: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 7

### Beurteilung Patient Nr. 7:

Unter Therapie zeigt die Erkrankung einen stabilen Verlauf, nach RECIST-Kriterien wird jedoch zur ersten Follow-Up-Untersuchung eine PD klassifiziert.



### Pat. Nr. 8

Event-Nr.	1PD	2 PD
Vol.	+	+
Durchm.	+	+

Tabelle 9: Patient Nr. 8

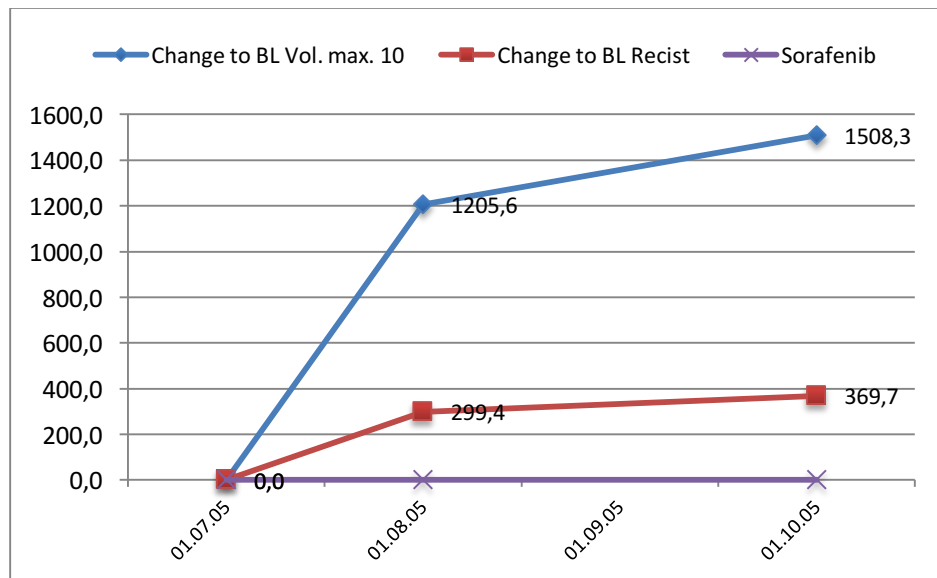


Abbildung 10: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 8

### Beurteilung Patient Nr. 8:

Die Erkrankung ist mit beiden Untersuchungsmethoden fortschreitend. Auch hier zeigt die Volumetrie ein deutlicheres Ergebnis.

### Pat. Nr. 9

Event-Nr.	1PD	2 PD	3 PD	4 PD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	-	+	+	+

Tabelle 10: Patient Nr. 9

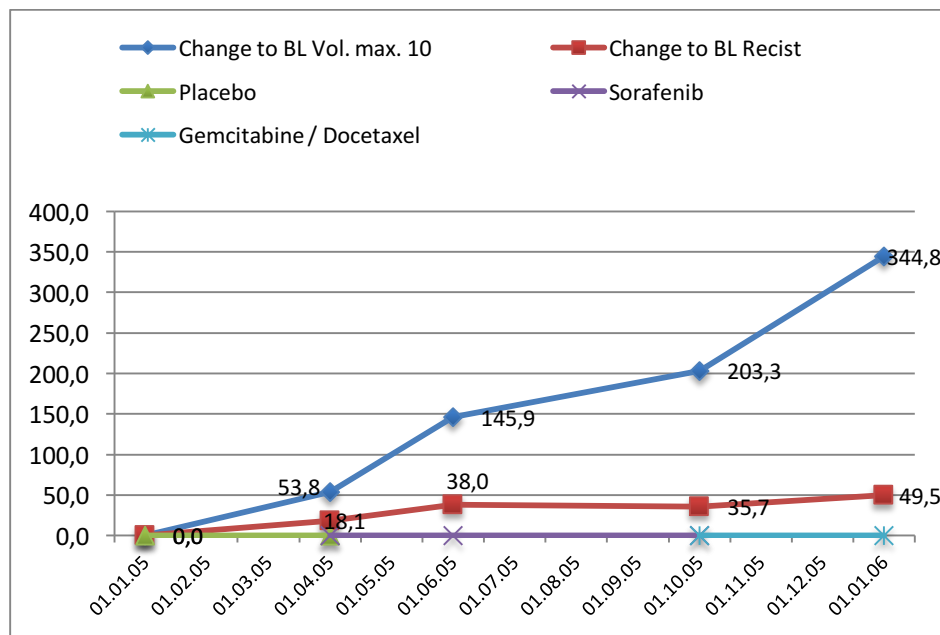


Abbildung 11: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 9

### Beurteilung Patient Nr. 9:

Nach RECIST-Kriterien wird die Erkrankung erst ab der zweiten Follow-Up-Untersuchung als progressive disease eingestuft. Mit der Volumetrie ist das Fortschreiten unter Placebo nicht nur einen Untersuchungsintervall früher, sondern auch quantitativ deutlicher zu erkennen. Eventuell hätte die Volumetrie hier frühzeitiger zu einem Umsteigen auf ein anderes Therapieregime geführt.

### Pat. Nr. 10

Event-Nr.	1PD	2 PD
Vol.	-	+
Durchm.	-	+

Tabelle 11: Patient Nr. 10

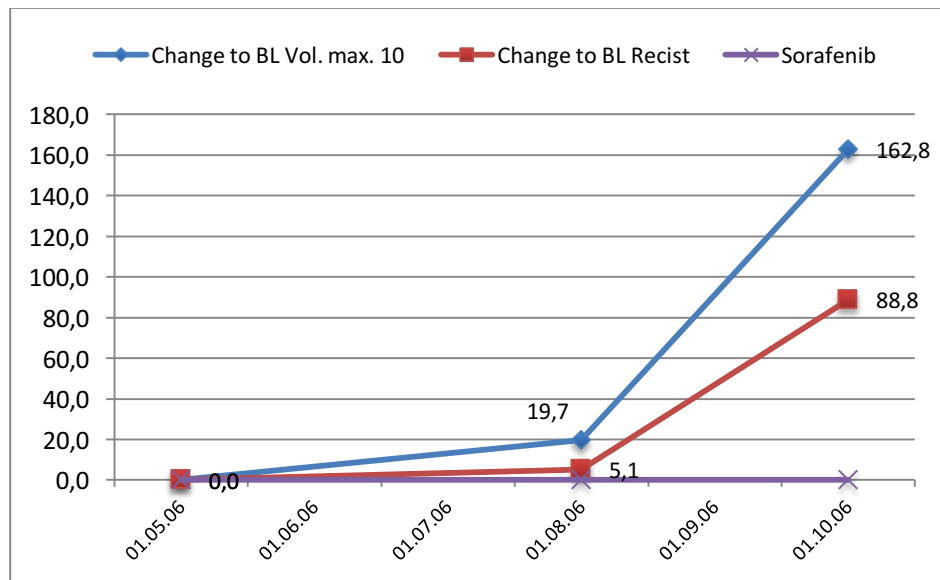


Abbildung 12: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 10

### Beurteilung Patient Nr. 10:

Trotz eines klinisch fortschreitenden Krankheitsverlaufs wird die das Krankheitsstadium sowohl mit RECIST als auch mit der Volumetrie als stabil gewertet.

**Pat. Nr. 11**

Event-Nr.	1 SD	2 PR	3 PR	4 PR	5 PR
Vol.	+	+	+	+	+
Durchm.	-	+	+	+	+

Tabelle 12: Patient Nr. 11

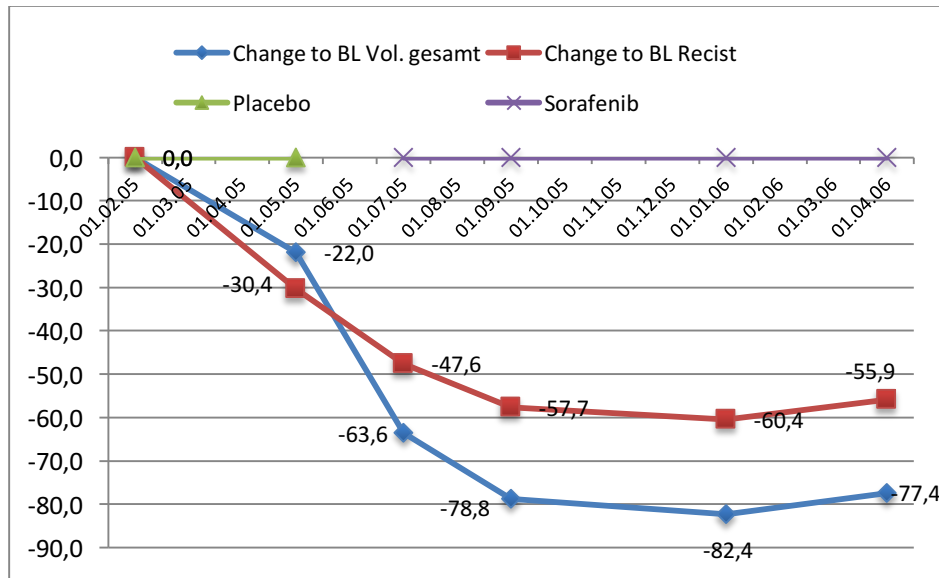


Abbildung 13: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 11

**Beurteilung Patient Nr. 11:**

Nach RECIST zeigt sich schon zur Untersuchung 1 eine PR, obwohl die Therapie mit einem Placebo gestartet wurde. Der weitere Verlauf entspricht mit RECIST als auch mit der Volumetrie der Klinik.

### Pat. Nr. 12

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 SD	4 PD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	+

Tabelle 13: Patient Nr. 12

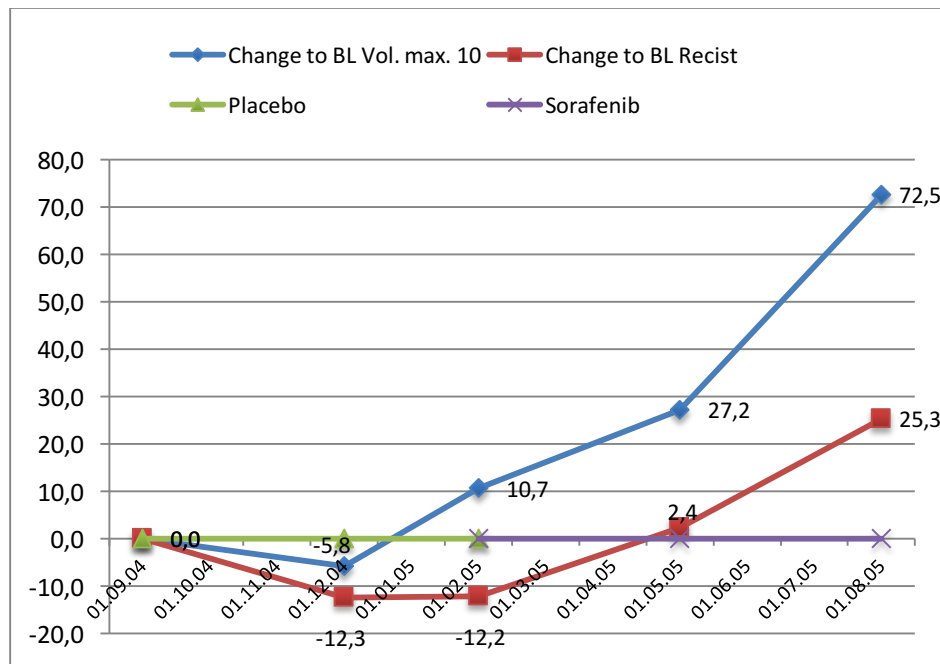


Abbildung 14: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 12

### Beurteilung Patient Nr. 12:

Mit beiden Untersuchungsmethoden wird der klinische Verlauf korrekt abgebildet.

### Pat. Nr. 13

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 SD	4 SD	5 SD	6 SD	7 SD	8 SD
Vol.	+	+	+	+	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	+	-	-	+	+

Tabelle 14: Patient Nr. 13

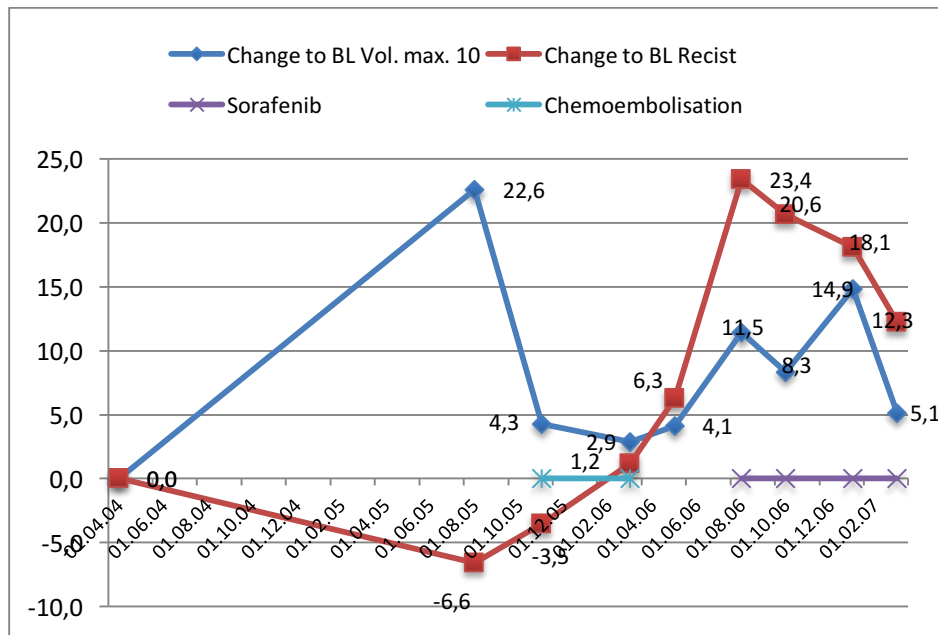


Abbildung 15: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 13

### Beurteilung Patient Nr. 13:

Auffallend ist, dass beide Kurven zunächst nicht korrelieren, obwohl nach den jeweiligen Kriterien beide als SD klassifiziert werden. RECIST scheint aber die weniger zuverlässige Methode zu sein, da im ersten Untersuchungsintervall keinerlei Therapie vorgenommen wurde, während der Gesamtdurchmesser der Läsionen jedoch kleiner wurde. Umgekehrt nimmt der Gesamtdurchmesser wieder zu in den folgenden Untersuchungsintervallen, obwohl durch eine Chemoembolisation die Tumormasse verringert wurde.

### Pat. Nr. 14

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD	4 PD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	-	+	+	+

Tabelle 15: Patient Nr. 14

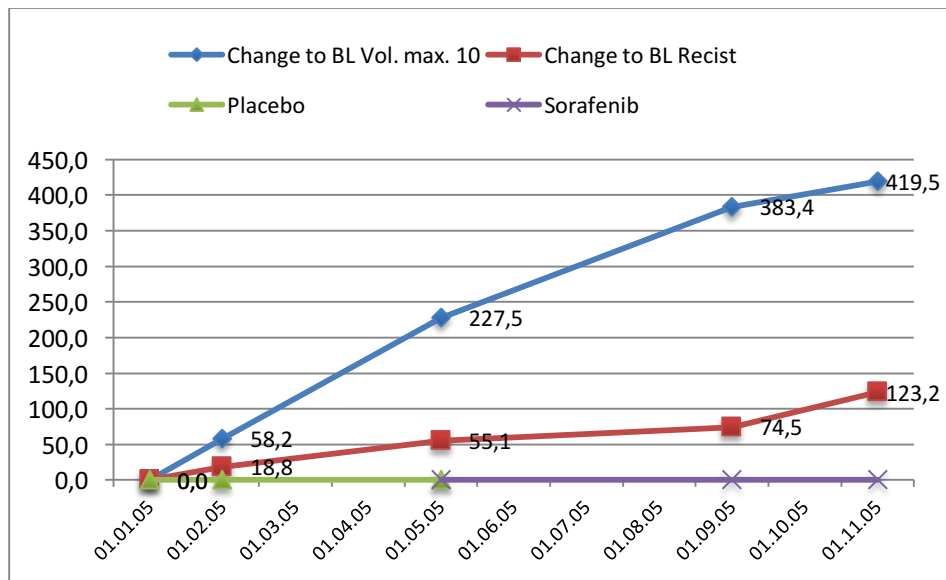


Abbildung 16: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 14

### Beurteilung Patient Nr. 14:

Das Fortschreiten der Erkrankung wird mit der Volumetrie nicht nur einen Untersuchungszeitpunkt früher, sondern auch deutlicher im Kurvenverlauf abgebildet.

### Pat. Nr. 15

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD	4 PD	5 PD	6 PD	7 PD	8 PD	9 PD	10 PD
Vol.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Durchm.	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+

Tabelle 16: Patient Nr. 15

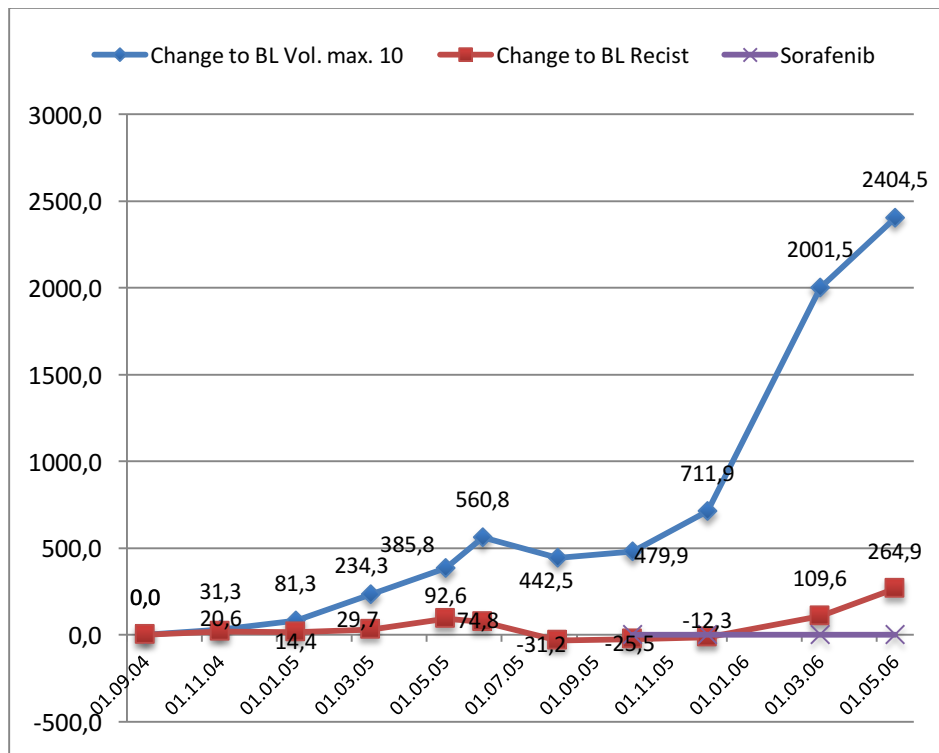


Abbildung 17: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 15

### Beurteilung Patient Nr. 15:

Die Ergebnisse der Volumetrie stimmen mit der Klinik überein. Mit den RECIST-Kriterien wird das Ausmaß des Fortschreitens der Erkrankung erst in den letzten Untersuchungen deutlich. Womöglich ist hier ein vertikales Größenwachstum mit den RECIST-Kriterien nicht realistisch erfasst worden.



### Pat. Nr. 16

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 SD	4 SD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	+

Tabelle 17: Patient Nr. 16

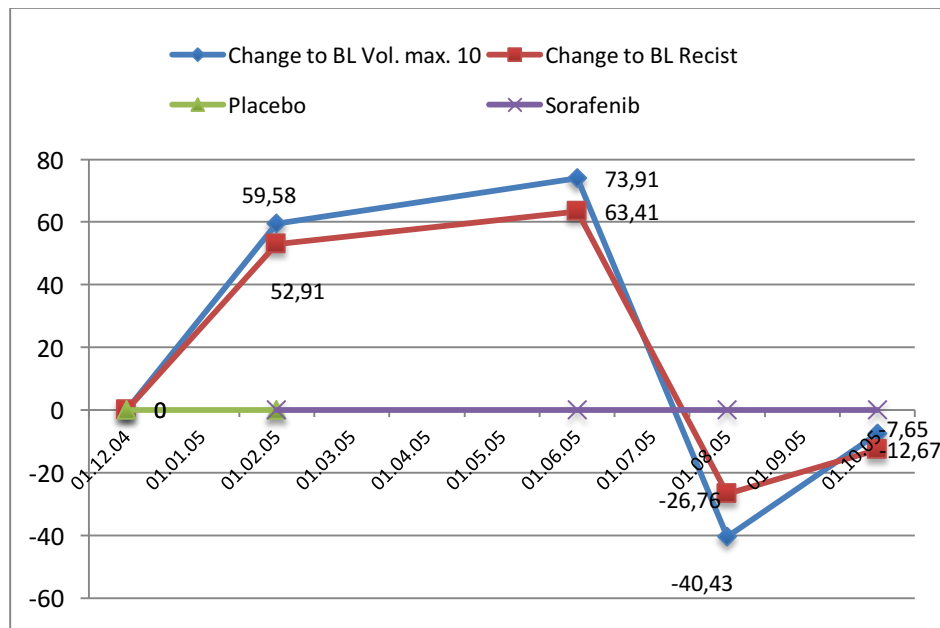


Abbildung 18: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 16

### Beurteilung Patient Nr. 16:

Sowohl mit der Volumetrie als auch mit RECIST wird der Krankheitsverlauf korrekt erkannt.

### Pat. Nr. 17

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 PD	4 PD	5 PD
Vol.	+	+	+	+	+
Durchm.	+	+	-	+	+

Tabelle 18: Patient Nr. 17

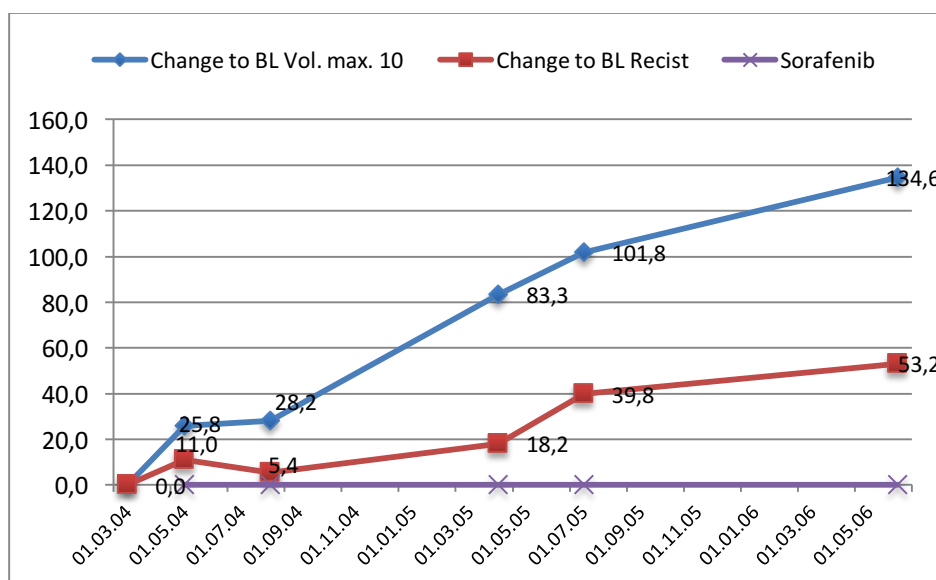


Abbildung 19: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 17

### Beurteilung Patient Nr. 17:

In der dritten Follow-Up-Untersuchung wird mit RECIST eine stable disease trotz Fortschreiten der Erkrankung klassifiziert. Der Progress ist mit der Volumetrie an der steileren Steigung der Kurve deutlicher zu erkennen.

### Pat. Nr. 18

Event-Nr.	1 SD	2 PD
Vol.	+	+
Durchm.	+	+

Tabelle 19: Patient Nr. 18

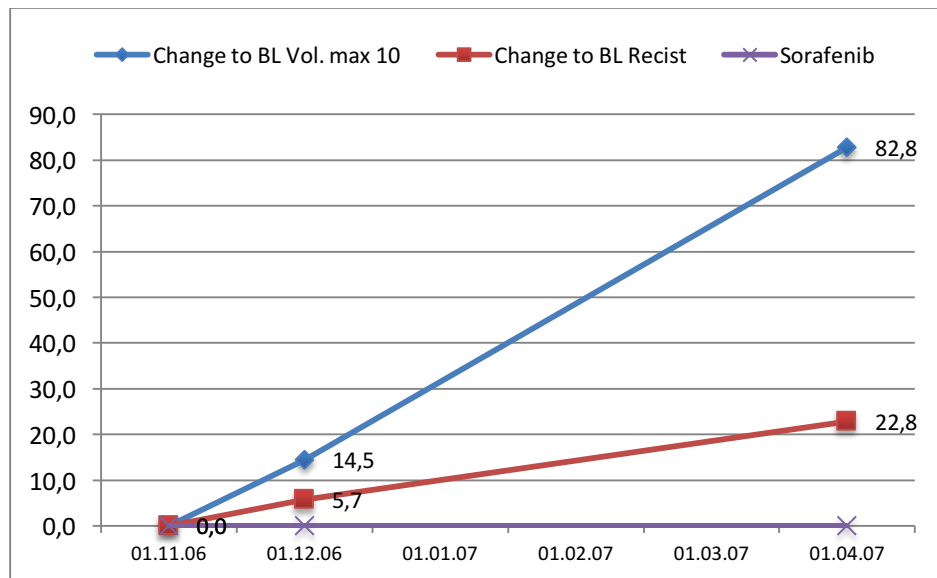


Abbildung 20: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 18

### Beurteilung Patient Nr. 18:

Mit beiden Untersuchungsmethoden wird der Krankheitsverlauf korrekt abgebildet.

### Pat. Nr. 19

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 SD
Vol.	+	+	+
Durchm.	+	+	+

Tabelle 20: Patient Nr. 19

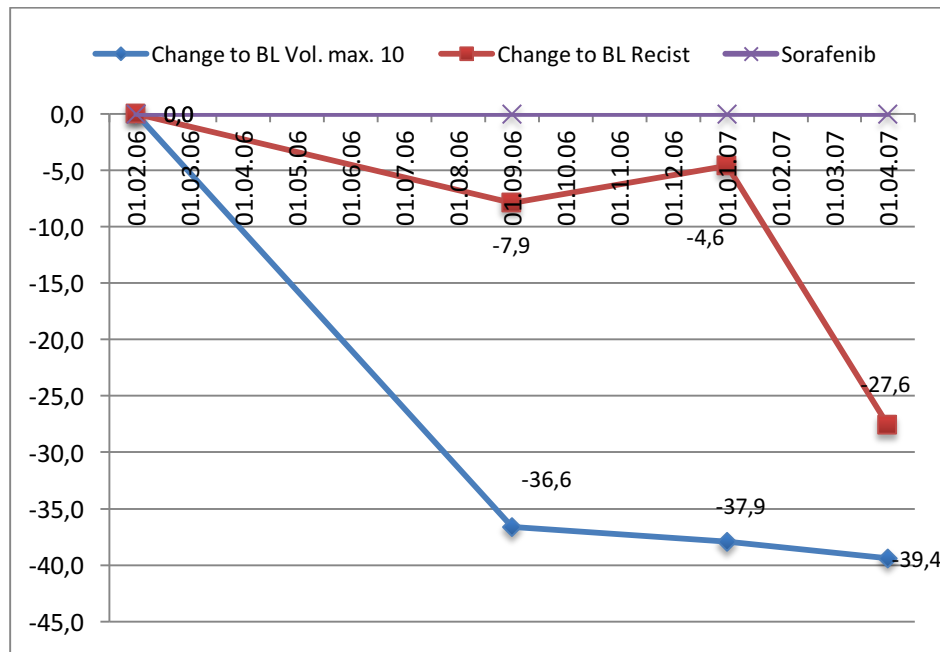


Abbildung 21: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 19

### Beurteilung Patient Nr. 19:

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig.

### Pat. Nr. 20

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD
Vol.	+	+	+
Durchm.	+	+	+

Tabelle 21: Patient Nr. 20

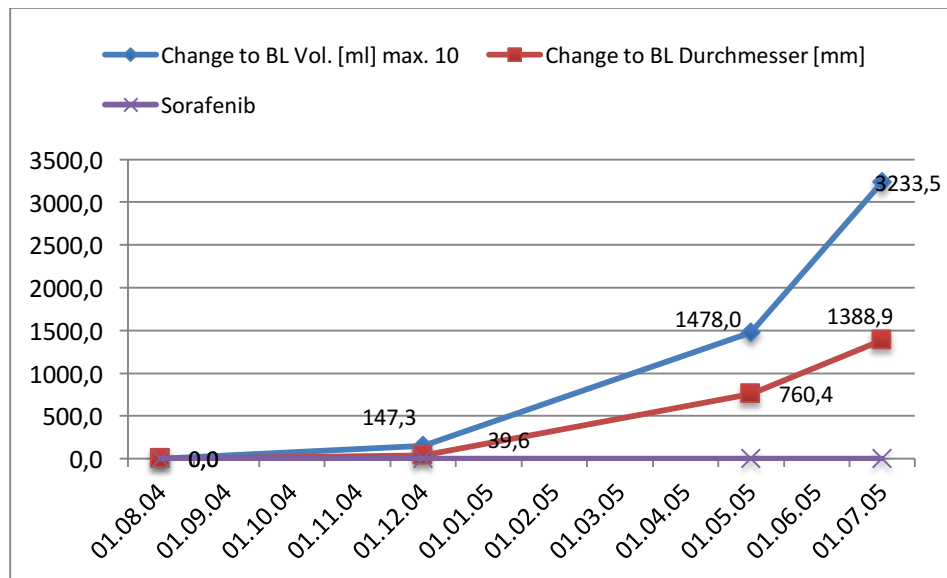


Abbildung 22 Verlaufsentwicklung Patient Nr. 20

### Beurteilung Patient Nr. 20:

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig. Der steilere Anstieg in der Volumetrie-Kurve spricht für ein deutlicheres Erkennen der Progression.

### Pat. Nr. 21

Event-Nr.	1 SD	2 PD	3 PD
Vol.	+	+	+
Durchm.	+	+	+

Tabelle 22: Patient Nr. 21

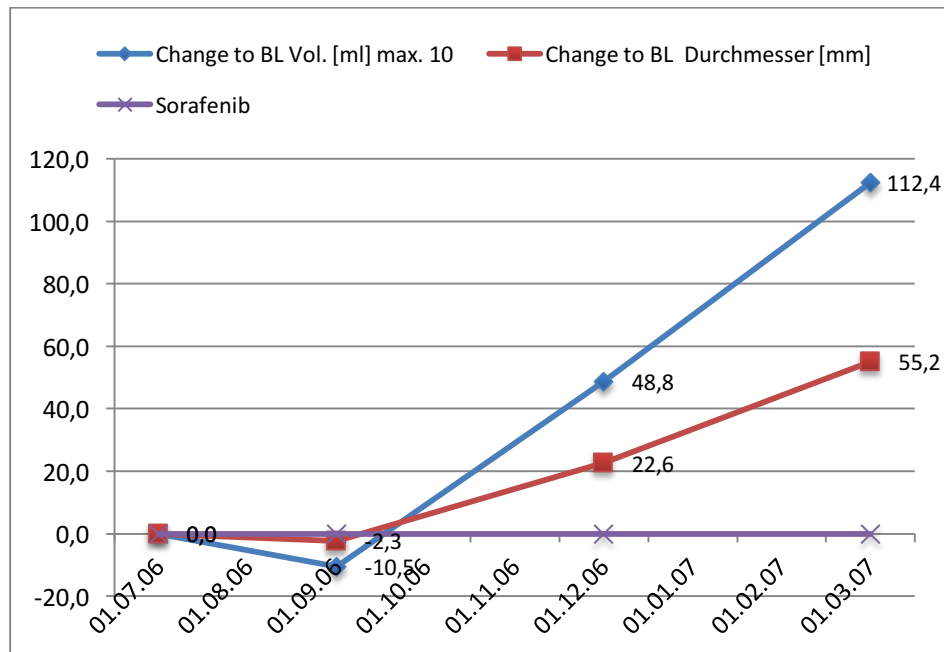


Abbildung 23: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 21

### Beurteilung Patient Nr. 21:

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig.

**Pat. Nr. 22**

Event-Nr.	1 SD	2 PD	3 PD	4 PD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	+

Tabelle 23: Patient Nr. 22

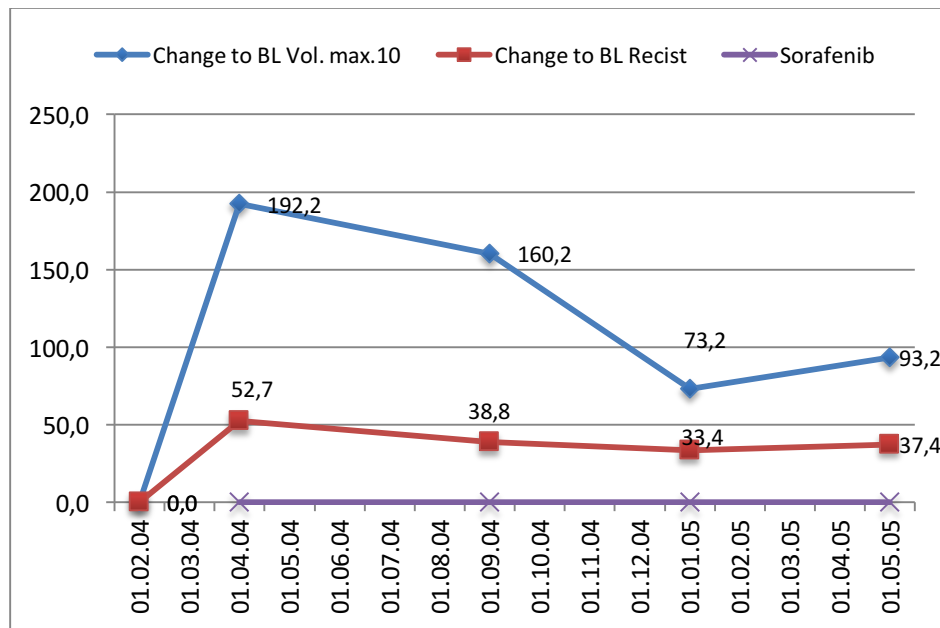


Abbildung 24: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 22

**Beurteilung Patient Nr. 22:**

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig.

### Pat. Nr. 23

Event-Nr.	1 SD	2 PD	3 PD	4 PD	5 PD
Vol.	+	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	+	+

Tabelle 24: Patient Nr. 23

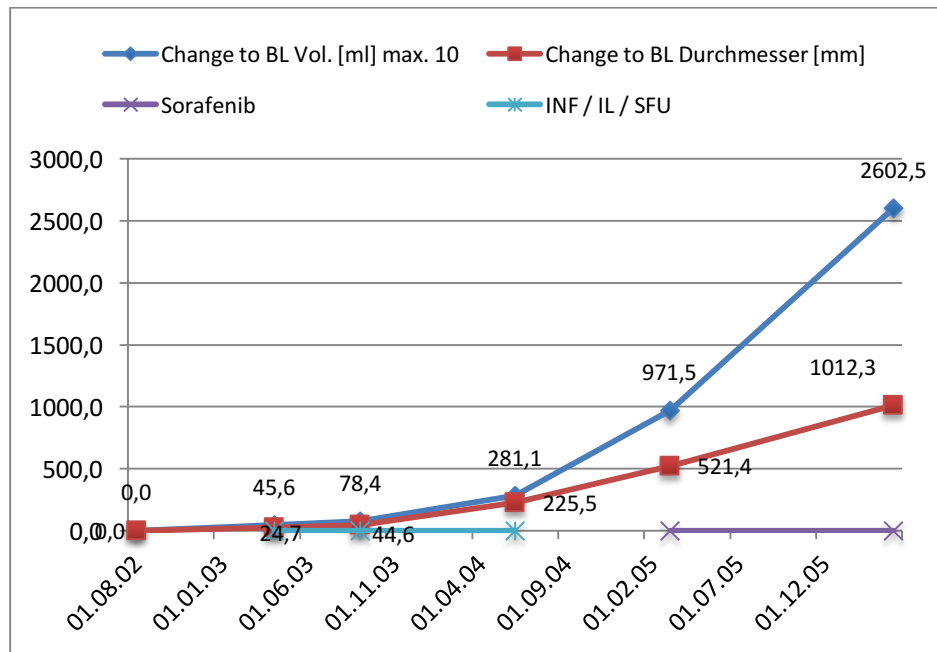


Abbildung 25: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 23

### Beurteilung Patient Nr. 23:

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig. Der steilere Anstieg in der Volumetrie-Kurve spricht für ein deutlicheres Erkennen der Progression.



### Pat. Nr. 24

Event-Nr.	1 PR	2 PR	3 PR	4 PR	5 PR	6 SD	7 SD	8 PD
Vol.	+	+	+	+	+	+	+	+
Durchm.	-	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 25: Patient Nr. 24

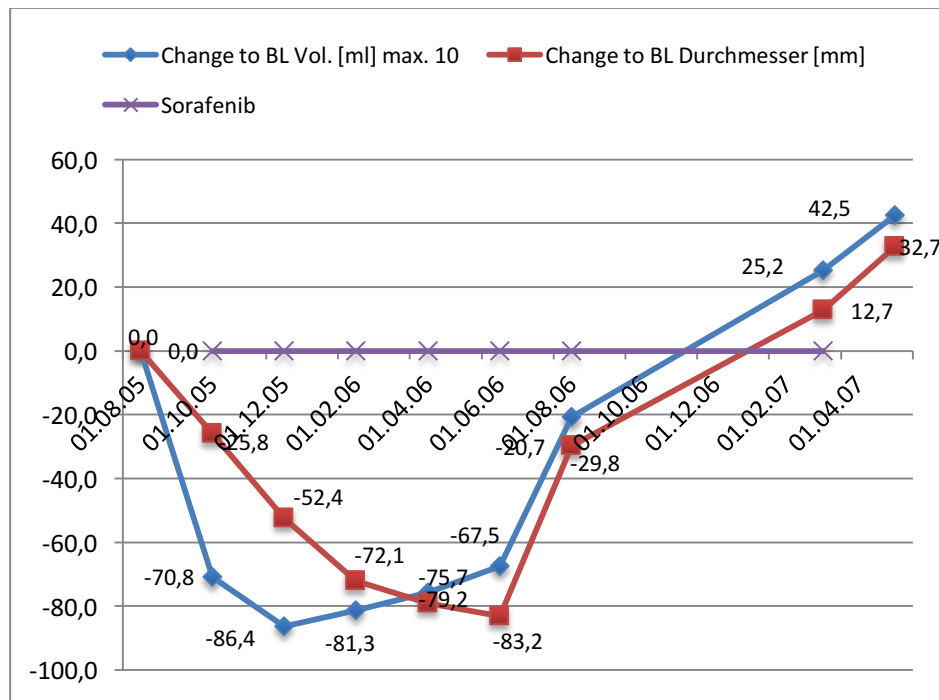


Abbildung 26: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 24

### Beurteilung Patient Nr. 24:

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig.

**Pat. Nr. 25**

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD
Vol.	+	+	+
Durchm.	+	+	+

Tabelle 26: Patient Nr. 25

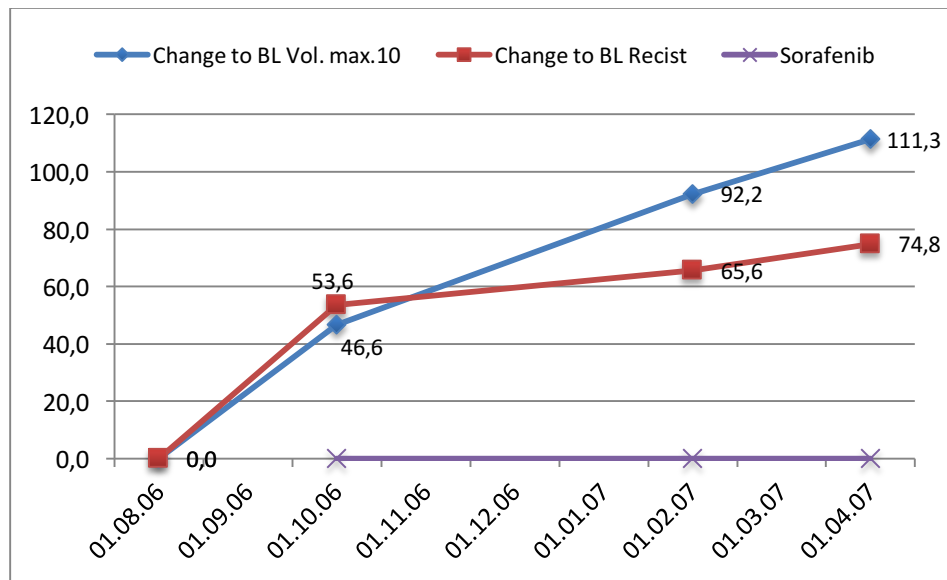


Abbildung 27: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 25

Beurteilung Patient Nr. 25:

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf richtig.

### Pat. Nr. 26

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 PD	4 SD	5 SD	6 PD	7 PD	8 PD	9 PD
Vol.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Durchm.	-	+	-	+	+	+	+	+	+

Tabelle 27: Patient Nr. 26

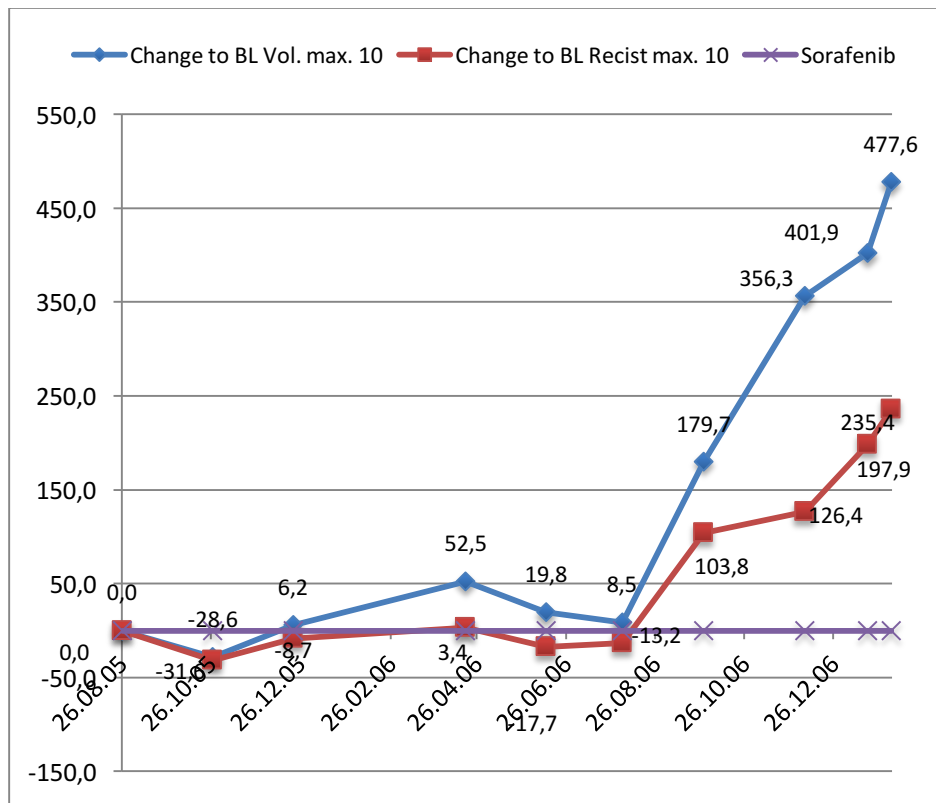


Abbildung 28: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 26

### Beurteilung Patient Nr. 26:

Mit RECIST wird die erste Follow-Up-Untersuchung als partial response klassifiziert, mit der Volumetrie als stable disease. Durch eine Resektion im Juli 2006 wurde die Tumormasse verkleinert. Danach zeichnet sich in beiden Verlaufskurven eine Progression der Erkrankung ab.

**Pat. Nr. 27**

Event-Nr.	1 PD	2 SD	3 PD	4 SD	5 PD
Vol.	+	+	+	+	+
Durchm.	-	-	-	+	-

Tabelle 28: Patient Nr. 27

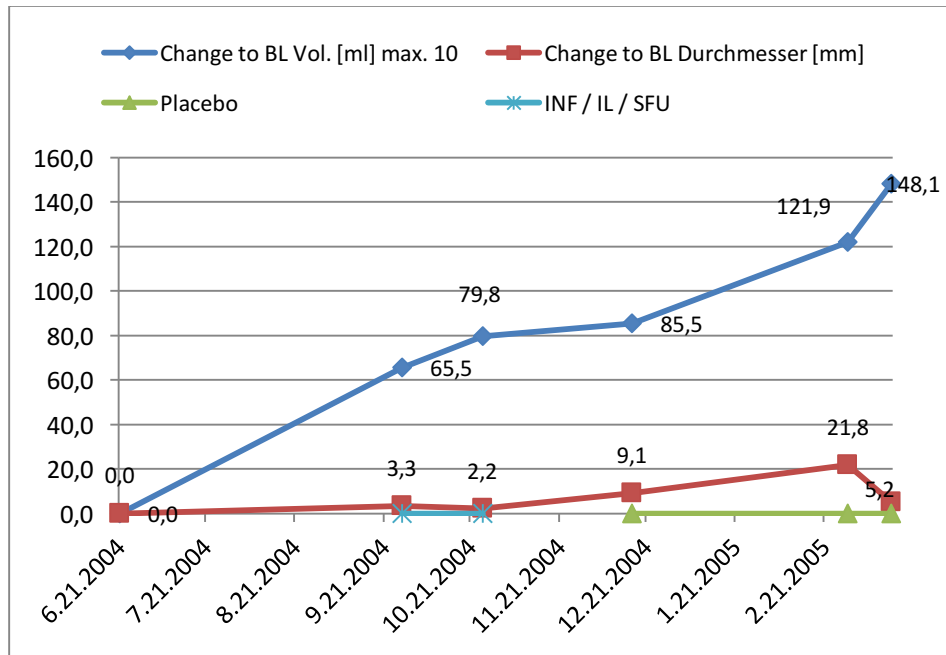


Abbildung 29: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 27

**Beurteilung Patient Nr. 27:**

Mit RECIST wird die Erkrankung trotz klinischer Verschlechterung außer zur vierten Follow-Up-Untersuchung als stabil klassifiziert. Die Volumetrie zeichnet den Krankheitsverlauf korrekt ab.

### Pat. Nr. 28

Event-Nr.	1 PR	2 PR	3 PR	4 PR	5 PR	6 PR	7 PR	8 PR	9 PR	10 PR
Vol.	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Durchm.	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 29: Patient Nr. 28

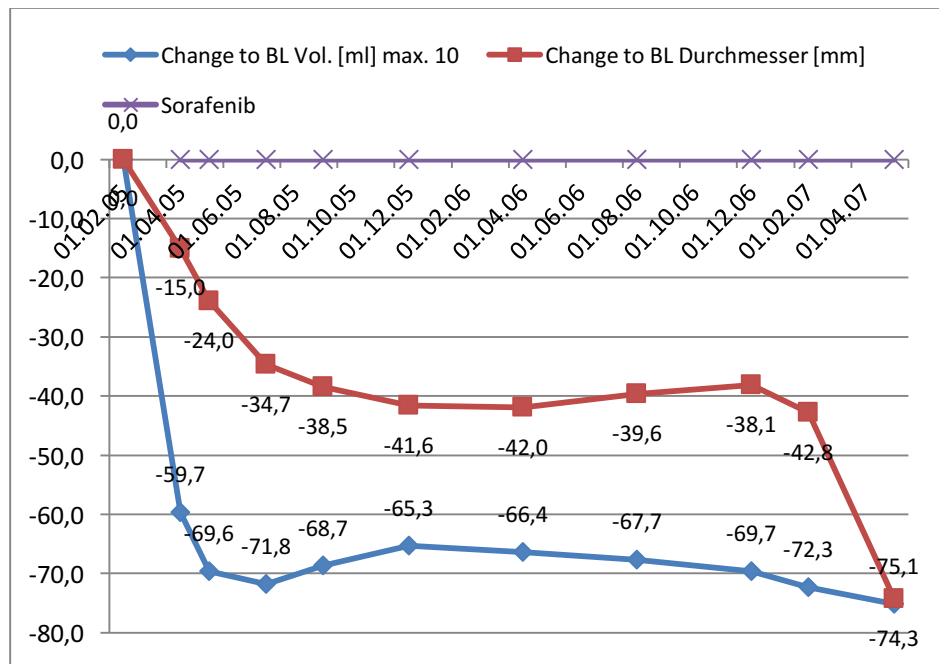


Abbildung 30: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 28

### Beurteilung Patient Nr. 28:

Die Volumetrie erkennt den Krankheitsverlauf einen Untersuchungsintervall früher richtig.

**Pat. Nr. 29**

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 PR	4 SD	5 SD	6 PR
Vol.	+	+	+	+	+	-
Durchm.	-	+	+	+	+	+

Tabelle 30: Patient Nr. 29

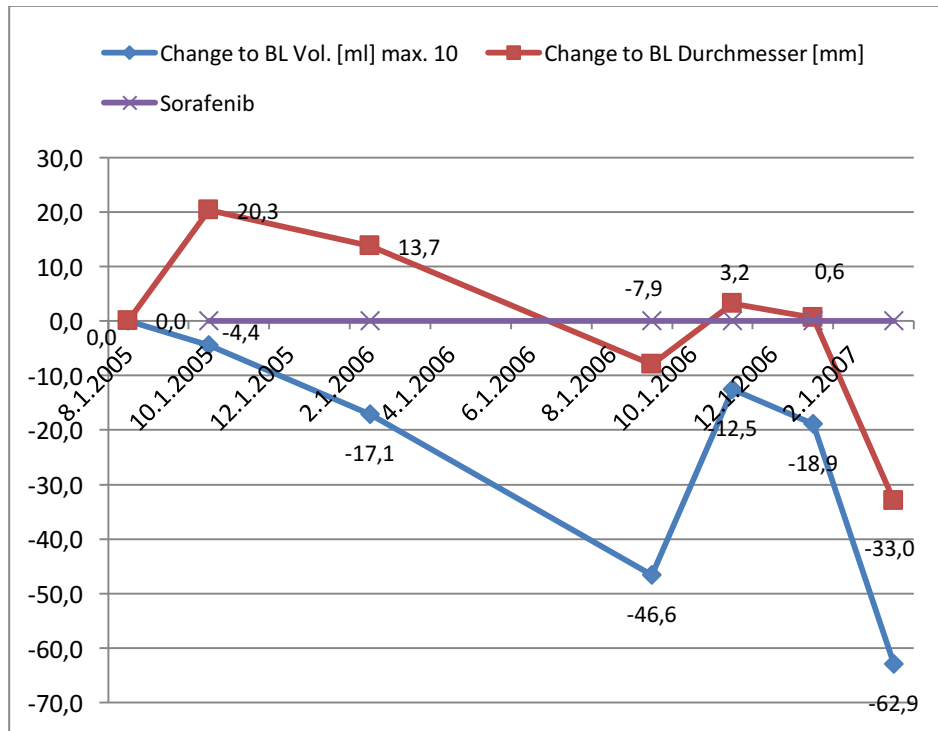


Abbildung 31: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 29

**Beurteilung Patient Nr. 29:**

Trotz Ansprechen der Therapie wird die Erkrankung zur ersten Folgeuntersuchung als fortschreitend klassifiziert. Die Reduktion der Tumormasse durch Bestrahlung im Februar 2007 wird nur von der Volumetrie erkannt.

**Pat. Nr. 30**

Event-Nr.	1 SD	2 PD	3 PD
Vol.	+	+	+
Durchm.	+	+	+

Tabelle 31: Patient Nr. 30

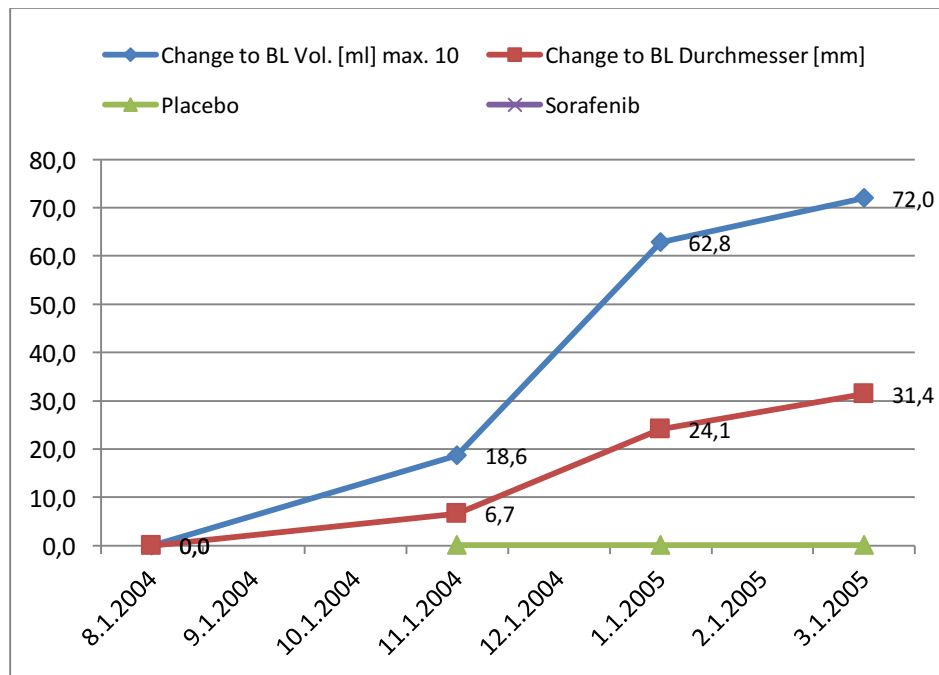


Abbildung 32: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 30

**Beurteilung Patient Nr. 30:**

Beide Methoden erkennen den klinischen Verlauf korrekt.

### Pat. Nr. 31

Event-Nr.	1 PR	2 PR	3 PR	4 PR	5 PR	6 PR	7 PR
Vol.	+	+	+	+	+	-	+
Durchm.	-	+	+	+	+	+	+

Tabelle 32: Patient Nr. 31

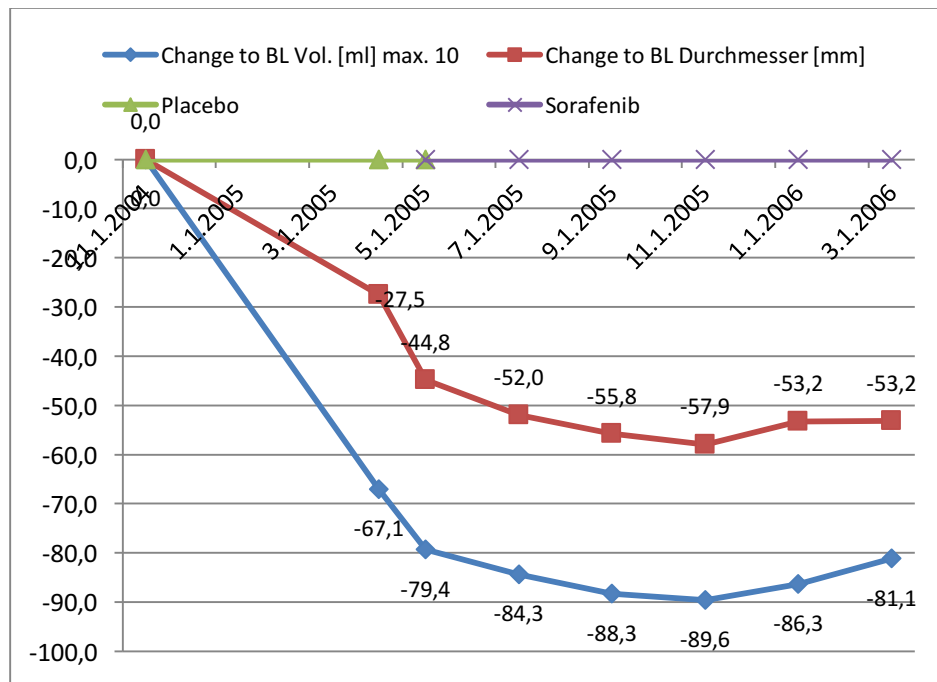


Abbildung 33: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 31

### Beurteilung Patient Nr. 31:

Mit den RECIST-Kriterien wird der klinische Verlauf erst einen Untersuchungsintervall später richtig erkannt.



### Pat. Nr. 32

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD
Vol.	+	+	+
Durchm.	-	+	+

Tabelle 33: Patient Nr. 32

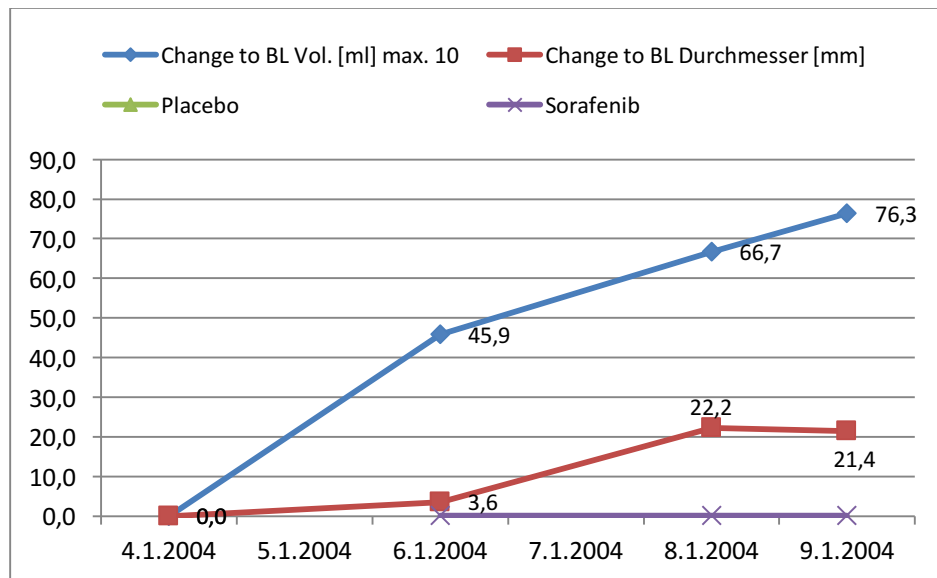


Abbildung 34: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 32

### Beurteilung Patient Nr. 32:

Die Volumetrie erkennt den Krankheitsverlauf einen Untersuchungsintervall früher und deutlicher.

### Pat. Nr. 33

Event-Nr.	1 SD	2 SD	3 SD	4 SD	5 SD	6 SD	7 SD
Vol.	+	+	+	+	+	+	+
Durchm.	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 34: Patient Nr. 33

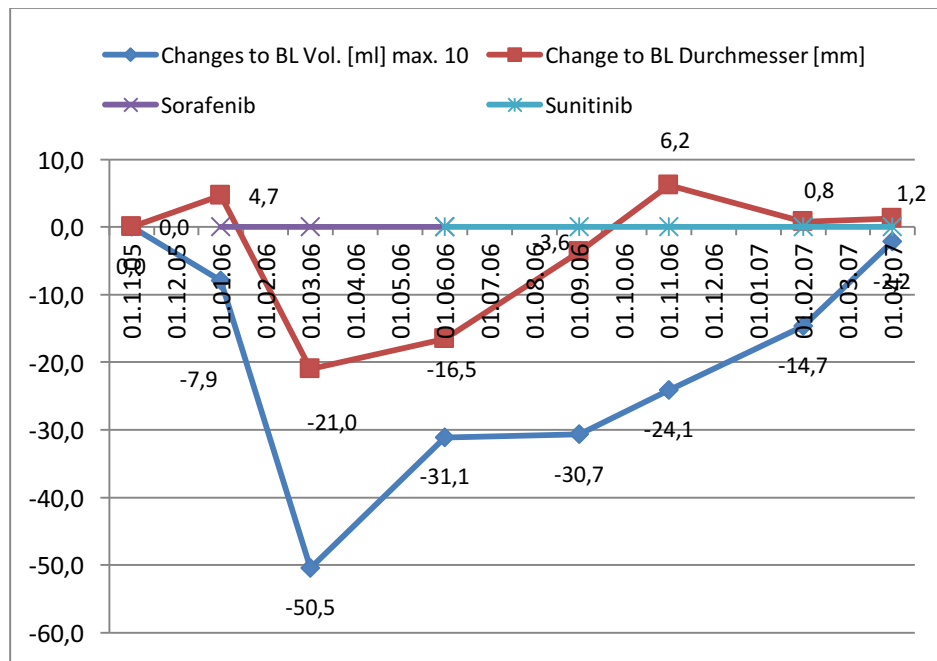


Abbildung 35: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 33

### Beurteilung Patient Nr. 33:

Beide Methoden ordnen die Klassifikation der Erkrankung richtig zu.

**Pat. Nr. 34**

Event-Nr.	1 SD	2 SD
Vol.	+	+
Durchm.	+	+

Tabelle 35: Patient Nr. 34

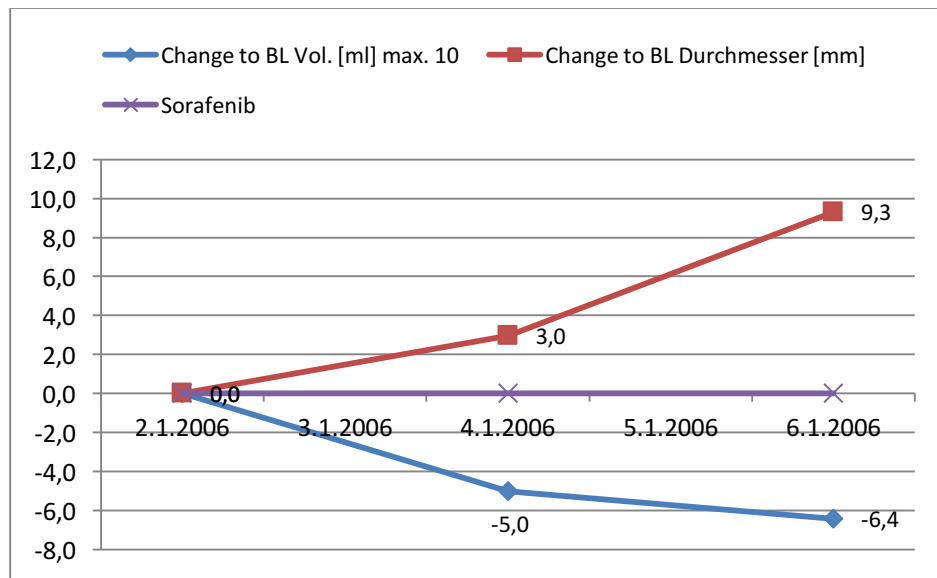


Abbildung 36: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 34

Beurteilung Patient Nr. 34:

Beide Methoden erkennen den Krankheitsverlauf korrekt.

### Pat. Nr. 35

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD	4 PD	5 PD
Vol.	+	+	+	+	+
Durchm.	+	-	+	+	+

Tabelle 36: Patient Nr. 35

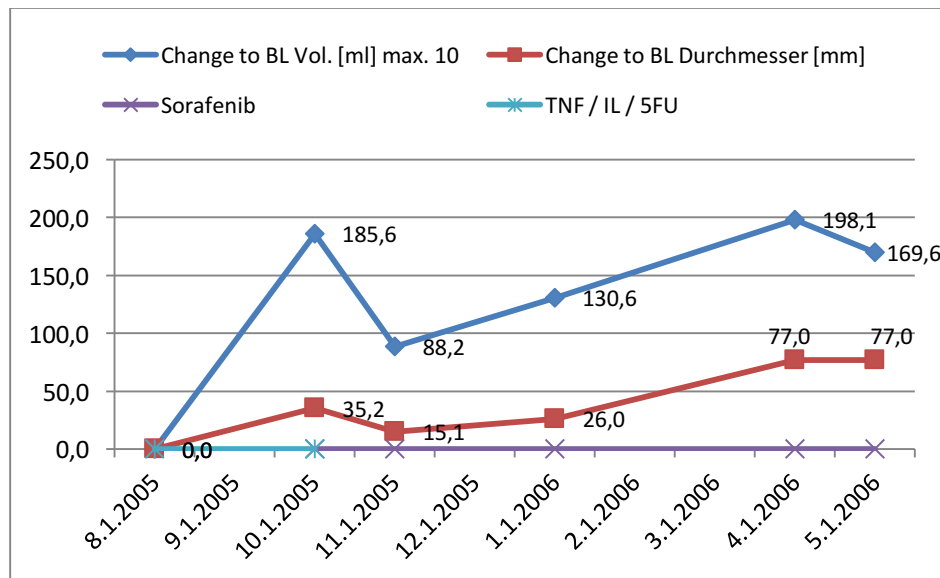


Abbildung 37: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 35

### Beurteilung Patient Nr. 35:

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wird mit RECIST die Erkrankung als stabil eingeordnet. Trotz Therapieumstellung verläuft die Erkrankung jedoch progressiv.

**Pat. Nr. 36**

Event-Nr.	1 PD	2 PD
Vol.	+	+
Durchm.	-	+

Tabelle 37: Patient Nr. 36

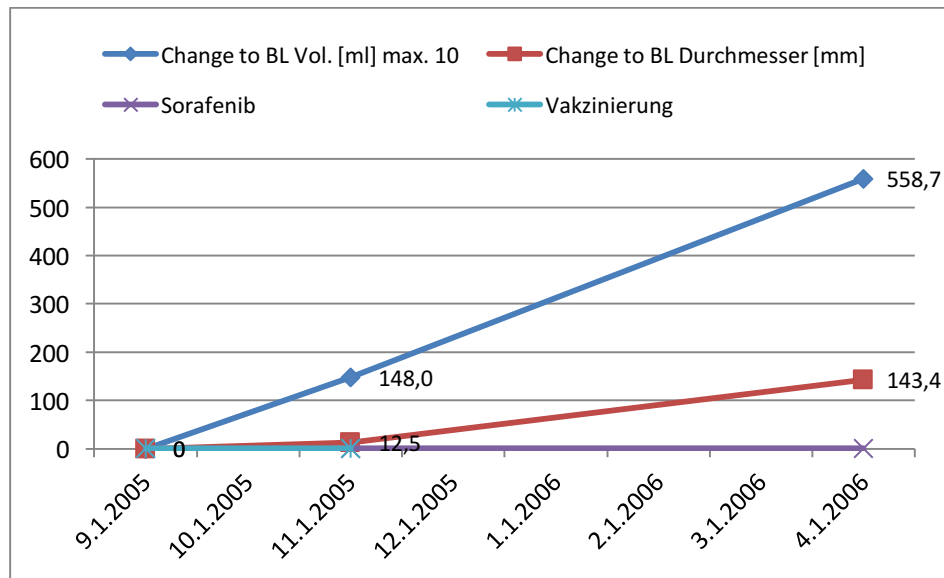


Abbildung 38: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 36

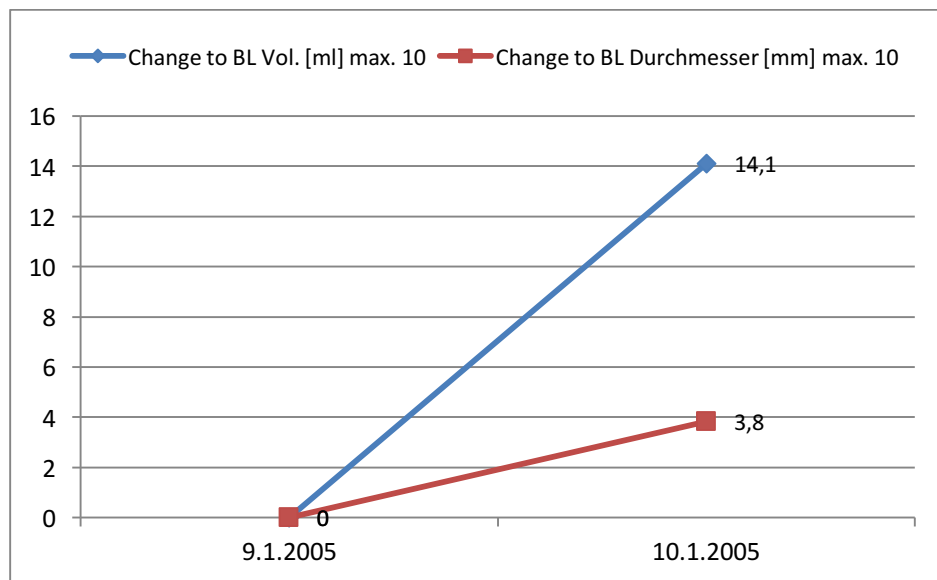
Beurteilung Patient Nr. 36:

Mit den RECIST-Kriterien wird der Krankheitsverlauf erst einen Untersuchungszeitpunkt später korrekt erkannt.

**Pat. Nr. 37**

Event-Nr.	1 SD
Vol.	+
Durchm.	+

**Tabelle 38: Patient Nr. 37**



**Abbildung 39: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 37**

**Beurteilung Patient Nr. 37:**

Beide Methoden erkennen den Krankheitsverlauf korrekt.

### Pat. Nr. 38

Event-Nr.	1 PD	2 PD	3 PD	4 PD
Vol.	+	+	+	+
Durchm.	-	+	+	+

Tabelle 39: Patient Nr. 38

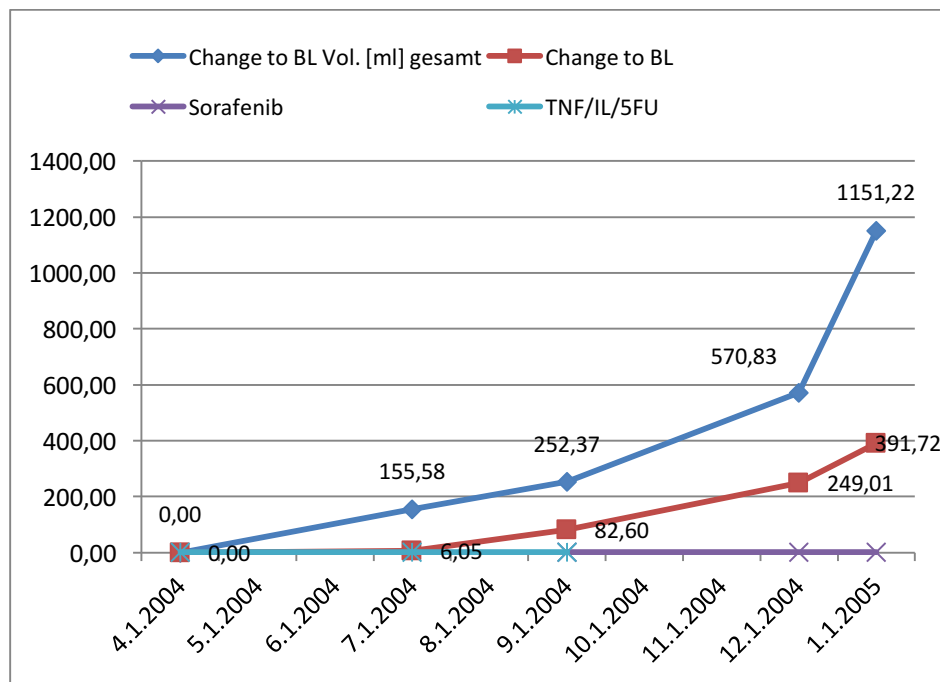


Abbildung 40: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 38

### Beurteilung Patient Nr. 38:

Mit den RECIST-Kriterien wird der Krankheitsverlauf erst einen Untersuchungszeitpunkt später korrekt erkannt.

## 4 Zusammenfassende Auswertung

### Retrospektive Verlaufsbeurteilung Volumetrie versus Durchmesser anhand Klinik und Therapie am gesamten Patientenkollektiv

Der klinische Verlauf der Erkrankung wurde bei jedem Patient anhand Prüfung der kompletten Krankenhausakte dem jeweiligen Krankheitsstadium zugeordnet. Zu jedem klinischen Krankheitsstadium (PD, PR, SD) wurde eine volumetrische Zuordnung als auch eine Zuordnung nach RECIST-Kriterien anhand der damaligen CT-Untersuchung vorgenommen.

Bei 38 Patienten wurden insgesamt 172 Untersuchungszeitpunkte im Bezug auf Therapieentscheidung evaluiert, davon:

- 83 Untersuchungen mit PD (RECIST Increase  $\geq 20$  %, Volumetrie  $\geq 40$  %)

**Ergebnis:** In der Volumetrie wurden 99 % der Messungen richtig als PD erkannt, 1 % wurde nicht erkannt. Im Durchmesser wurden 78 % der Messungen richtig als PD erkannt, 22 % wurden nicht erkannt.

Anzahl der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	82	64
-	1	18

Tabelle 40: Anzahl Messungen im Erkrankungsstadium PD

Anteil der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	99%	78%
-	1%	22%

Tabelle 41: Anteil Messungen im Erkrankungsstadium PD



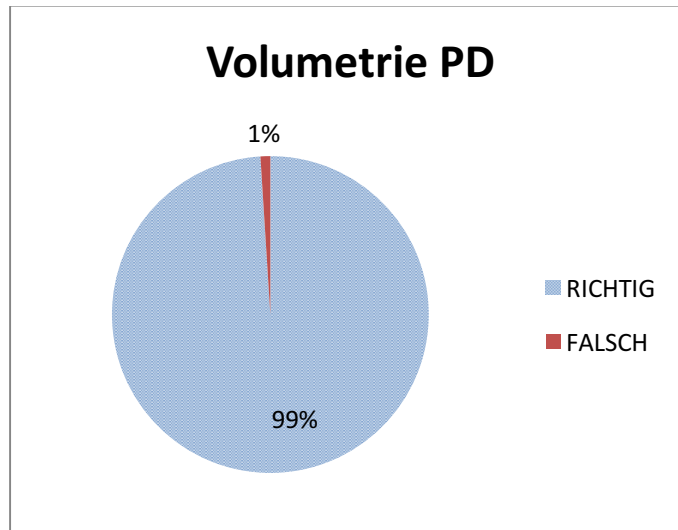


Abbildung 41: Volumetrie PD

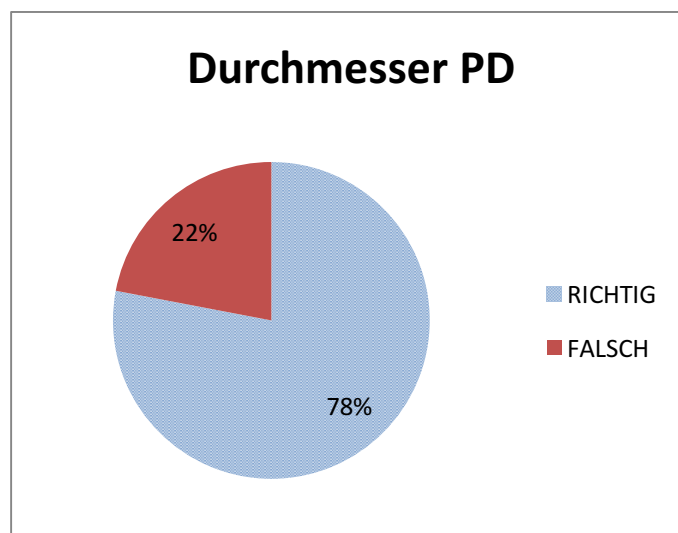


Abbildung 42: Durchmesser PD

- 33 Untersuchungen mit PR (RECIST Decrease  $\geq$  30 %, Volumetrie Decrease  $\geq$  65 %)

**Ergebnis:** In der Volumetrie wurden 94 % der Messungen richtig als PR erkannt, 6 % wurden nicht erkannt. Im Durchmesser wurden 82 % der Messungen richtig als PR erkannt, 18 % wurden nicht erkannt.

Anzahl der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	31	27
-	2	6

Tabelle 42: Anzahl Messungen im Krankheitsstadium PR

Anteil der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	94%	82%
-	6%	18%

Tabelle 43: Anteil Messungen im Krankheitsstadium PR

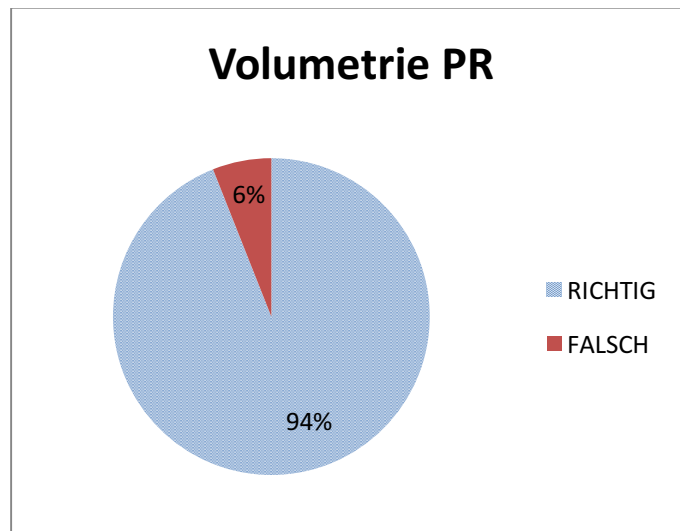


Abbildung 43: Volumetrie PR

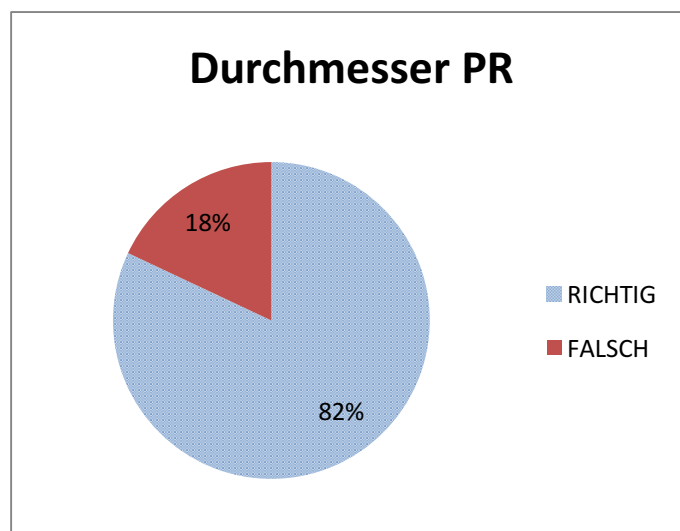


Abbildung 44: Durchmesser PR

- 56 Untersuchungen mit SD

**Ergebnis:** In der Volumetrie wurden 100 % der Messungen als SD richtig erkannt, 0 % wurden nicht erkannt. Im Durchmesser wurden 82 % der Messungen richtig als SD erkannt, 18 % wurden nicht erkannt.

Anzahl der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	56	46
-	0	10

Tabelle 44: Anzahl Messungen im Krankheitsstadium SD

Anteil der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	100%	82%
-	0%	18%

Tabelle 45: Anteil Messungen im Krankheitsstadium SD

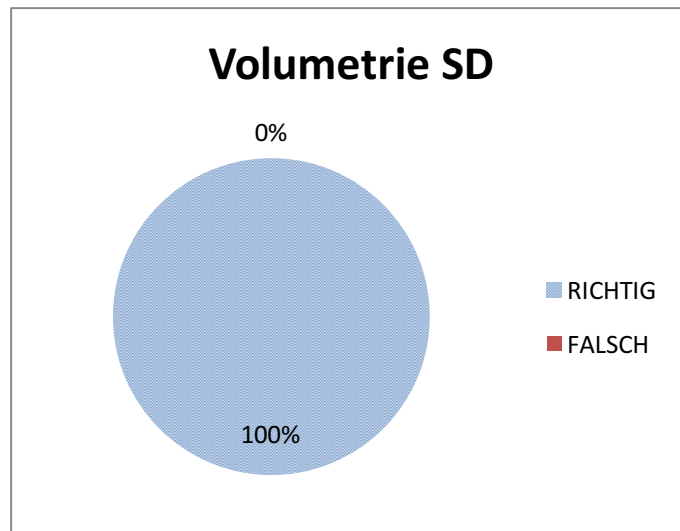


Abbildung 45: Volumetrie SD

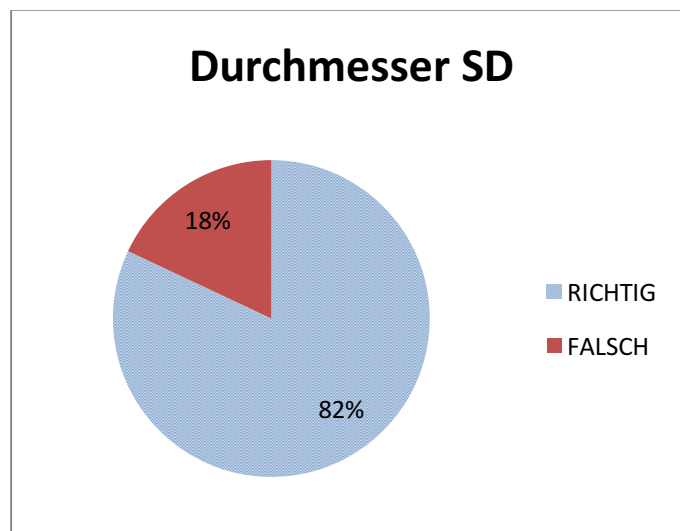


Abbildung 46: Durchmesser SD

- Gesamt

**Ergebnis:** In der Volumetrie wurden 98 % der Messungen richtig erkannt, 2 % wurden nicht erkannt. Im Durchmesser 80 % der Messungen richtig erkannt, 20 % nicht erkannt.

Anzahl der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	169	137
-	3	35

Tabelle 46: Gesamtanzahl Messungen (PD, PR, SD)

Anteil der Messungen	Volumetrie	Durchmesser
+	98%	80%
-	2%	20%

Tabelle 47: Gesamtanteil Messungen (PD, PR, SD)

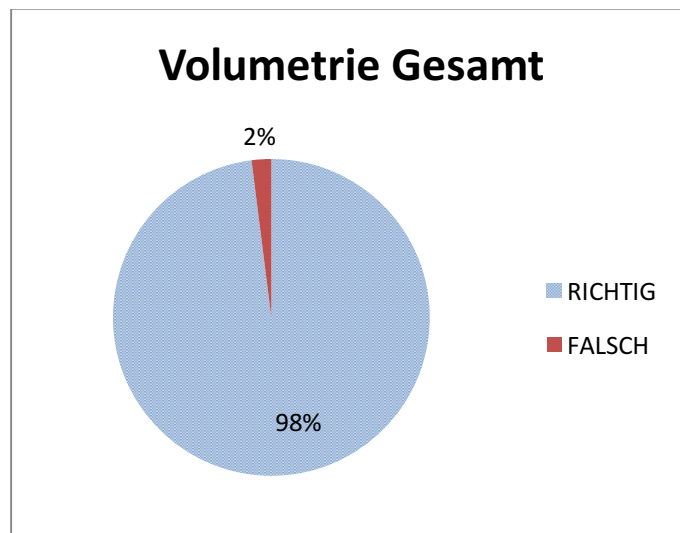


Abbildung 47: Volumetrie Gesamt

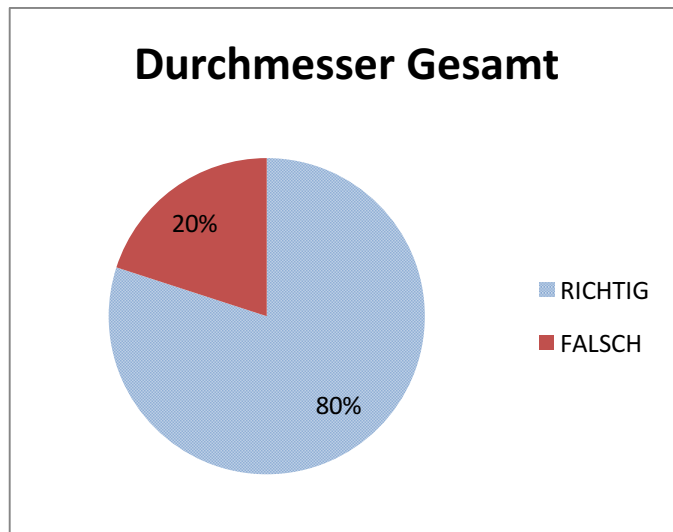


Abbildung 48: Durchmesser Gesamt

#### 4.1 Vergleich von Volumetrie und RECIST im Bezug auf den Zeitpunkt

Im direkten Vergleich der Messungen nach Volumetrie und RECIST sind folgende Feststellungen zusammengefasst worden:

Aussagen zur Erfassung des Zeitpunktes, an dem das korrekte Krankheitsstadium erkannt wurde, fallen vor allem im Stadium der Progressive Disease positiv für die Volumetrie aus. So erkannte die Volumetrie in 18 Fällen das Fortschreiten der Erkrankung einen Untersuchungsintervall früher als nach RECIST-Kriterien.

Im Stadium einer Stable Disease erkannte die Volumetrie in acht Fällen dieses Stadium einen Untersuchungsintervall früher.

Bei einer Partial Response waren es fünf Fälle, in denen die Volumetrie vor RECIST das Ansprechen der Therapie erkannte.

Sowohl bei dem Krankheitsstadium der PD als auch der PR verfehlten beide Messverfahren zu einem Untersuchungszeitpunkt gleichzeitig die korrekte Einstufung des Krankheitsverlaufes.

Lediglich in einem Fall war RECIST der Volumetrie überlegen: ein Therapieansprechen (PR) wurde einen Untersuchungsintervall früher korrekt erkannt.

Insgesamt sind bei 172 Messungen 31 mit Hilfe der Volumetrie früher richtig erkannt worden. Das entspricht einem Anteil von 18 %. Die RECIST-Kriterien konnten nur in einer Untersuchung von 172 frühzeitiger als die Volumetrie das Krankheitsstadium korrekt einstufen. Das entspricht 0,006 %.

## 4.2 Sensitivität und Spezifität:

Die Sensitivität beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, eine Patientengruppe mit einem bestimmten Merkmal zu erkennen. Im Bezug auf die Untersuchungen dieser Arbeit bedeutet das, dass nur tatsächlich Kranke als krank erkannt werden.

Die Spezifität beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, eine Patientengruppe ohne dieses bestimmte Merkmal zu erkennen. Im Bezug auf die Untersuchungen dieser Arbeit bedeutet das, dass nur tatsächlich Gesunde als gesund identifiziert werden. (32)

Der positive prädiktive Wert PPV gibt den Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an, d.h. den Anteil der Patienten, bei denen der Krankheitsverlauf computertomographisch klassifiziert wurde, klinisch tatsächlich dieser Krankheitsverlauf vorliegt. Damit hilft der PPV die Aussagekraft von medizinischen Testverfahren einzuschätzen. (33)

Die Formel dafür lautet:

$$\text{PPV} = \text{SEN} \times \text{PRE} / (\text{SEN} \times \text{PRE} + (1-\text{SPE}) \times (1-\text{PRE}))$$

**Formel 1 Positiv prädiktiver Wert (PPV)**

(Abkürzungen: SEN=Sensitivität; PRE=Prävalenz; SPE=Spezifität)

Die Prävalenz definiert den Anteil eines bestimmten Kollektivs, der an einer bestimmten Krankheit erkrankt ist. Damit gibt die Prävalenz die Krankheitshäufigkeit an. (34)

In dieser Arbeit ist die Prävalenz auf die verschiedenen Krankheitsverläufe bezogen worden, d.h. die Häufigkeit von PD, SD oder PR im Bezug zur Gesamtheit aller Untersuchungen.

Prävalenz:

- PD  $83/172 = 0,48$  (48 % aller Untersuchungen sind PD)
- SD  $56/172 = 0,33$  (33 % aller Untersuchungen sind SD)
- PR  $33/172 = 0,19$  (19 % aller Untersuchungen sind PR)

## 4.3 Progressive Disease

### 4.3.1 Volumetrie

PD	Tatsächl. PD	Falsch PD	
PD in Volumetrie	82	0	
Nicht PD in Volumetrie	1	89	
$\Sigma$	83	89	172

Tabelle 48: Verteilung Progressive Disease – Volumetrie

- Sensitivität:  $82/83 = 0,989$  (99 %)
- Spezifität:  $89/89 = 1,0$  (100 %)
- PPV: 1

### 4.3.2 RECIST

PD	Tatsächl. PD	Falsch PD	
PD in RECIST	64	4	
Nicht PD in RECIST	19	84	
$\Sigma$	83	89	172

Tabelle 49 Verteilung: Progressive Disease - Recist

- Sens.:  $64/83 = 0,771$  (77 %)
- Spez.:  $84/89 = 0,943$  (94 %)
- PPV: 0,922

### 4.3.3 Beurteilung:

Die Volumetrie hat für die Zuordnung der Erkrankung zu einer Progressive Disease einen positiven prädiktiven Wert von 1. Damit ist die Wahrscheinlichkeit den Fortschritt einer Erkrankung richtig zu erkennen größer als mit den RECIST-Kriterien, die nur einen PPV von 0,92 erzielen.

## 4.4 Stable Disease

### 4.4.1 Volumetrie

SD	Tatsächl. SD	Falsch SD	
SD in Vol.	56	3	
Nicht SD in Vol.	0	113	
$\Sigma$	56	116	172

Tabelle 50: Verteilung Stable Disease - Volumetrie

Die sehr hohe Sensitivität (98 %) und Spezifität (99 %) sprechen dafür, dass das jeweilig ermittelte Krankheitsstadium (SD, PD, PR) dem tatsächlichen Krankheitsverlauf entspricht. Somit ist die Volumetrie unabhängig vom Krankheitsverlauf als nahezu 100 % verlässliche Untersuchungsmethode einzustufen.

- Sens.:  $56/56 = 1,0$  (100 %)
- Spez.:  $113/116 = 0,974$  (97 %)
- PPV: 0,943

### 4.4.2 RECIST

SD	Tatsächl. SD	Falsch SD	
SD in RECIST	46	27	
Nicht SD in RECIST	10	89	
$\Sigma$	56	116	172

Tabelle 51: Verteilung Stable Disease - Recist

- Sens.:  $48/56 = 0,857$  (86 %)
- Spez.:  $89/116 = 0,767$  (77 %)
- PPV: 0,648

### 4.4.3 Beurteilung:

Die Volumetrie hat für die Zuordnung der Erkrankung zu einer Stable Disease einen positiven prädiktiven Wert von 0,94 RECIST von 0,64. Damit ist die Zuverlässigkeit zur richtigen Klassifizierung einer SD mit der Volumetrie größer.



## 4.5 Partial Response

### 4.5.1 Volumetrie

PR	Tatsächl. PR	Falsch PR	
PR in Vol.	31	0	
Nicht PR in Vol.	2	139	
$\Sigma$	33	139	172

Tabelle 52: Verteilung Partial Response - Volumetrie

- Sens.:  $31/33 = 0,939$  (94 %)
- Spez.:  $139/139 = 1,0$  (100 %)
- PPV: 1

### 4.5.2 RECIST

PR	Tatsächl. PR	Falsch PR	
PR in RECIST	27	4	
Nicht PR in RECIST	6	135	
$\Sigma$	33	139	172

Tabelle 53: Verteilung Partial Response - RECIST

- Sens.:  $27/33 = 0,818$  (82 %)
- Spez.:  $135/139 = 0,971$  (97 %)
- PPV: 0,865

### 4.5.3 Beurteilung:

Auch hier übertrifft die Volumetrie mit einem PPV von 1 die RECIST-Kriterien mit einem PPV von 0,86.

## 4.6 Gesamt

### 4.6.1 Volumetrie

Gesamt	Tatsächl. Erkrankungsstadium	Falsches Erkrankungsstadium	
Richtig erkannt in Vol.	169	3	
Falsch erkannt in Vol.	3	341	
$\Sigma$	172	344	516

Tabelle 54: Gesamtverteilung – Volumetrie

- Sens.:  $169/172 = 0,983$  (98 %)
- Spez.:  $341/344 = 0,991$  (99 %)

Die sehr hohe Sensitivität (98 %) und Spezifität (99 %) sprechen dafür, dass das jeweilig ermittelte Krankheitsstadium (SD, PD, PR) dem tatsächlichen Krankheitsverlauf entspricht. Somit ist die Volumetrie unabhängig vom Krankheitsverlauf als nahezu 100 % verlässliche Untersuchungsmethode einzustufen.

### 4.6.2 RECIST

Gesamt	Tatsächl. Erkrankungsstadium	Falsches Erkrankungsstadium	
Richtig erkannt mit RECIST	137	35	
Falsch erkannt mit RECIST	35	309	
$\Sigma$	172	344	516

Tabelle 55: Gesamtverteilung - RECIST

- Sens.:  $137/172 = 0,797$  (80 %)
- Spez.:  $309/344 = 0,898$  (90 %)

Die Sensitivität und Spezifität der gesamten Messungen mit RECIST sind mit 80 % und 90 % deutlich unter den Werten der Volumetrie.

### 4.6.3 Beurteilung

Die RECIST Kriterien erfassen nicht alle Krankheitsstadien gleich gut. So ist das Stadium der PD mit einem PPV von 0,922 deutlich verlässlicher als im Stadium der SD mit einem PPV von 0,648.

Insgesamt lässt sich also sagen, dass die Aussagekraft der RECIST-Kriterien vom jeweilig vorliegenden Krankheitsstadium abhängig ist und deshalb nicht eine uneingeschränkte Reliabilität besitzt.

## 5 Diskussion

Nach wie vor besteht die wesentliche Frage an die Bildgebung im klinischen Alltag nach der Wirksamkeit der Therapie. Im Jahr 2000 sind die Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) eingeführt worden, um onkologische Therapien objektiv und quantitativ bewerten zu können. Zahlreiche Studien zeigten in den vergangenen Jahren immer wieder Schwachstellen in der Anwendung von RECIST. (35)

Vor allem die Messungenauigkeit spielt bei der Therapiekontrolle mit Hilfe der Radiologie eine große Rolle: sie tritt vor allem dort auf, wo die Kontrollintervalle kurz und die Läsionen klein sind. Bei 10 mm Durchmesser entspricht 1 mm Änderung einer Volumenzunahme von 33%. Bei manueller Messung kommt es regelmäßig zu einer Abweichung von 2 mm, wogegen mit automatisierten volumetrischen Verfahren eine Genauigkeit von 96 % erreicht werden kann. (36, 37)

In großen Studien bezüglich eines Screenings auf Bronchialkarzinome konnte gezeigt werden, dass die Computertomographie durch die Größenbestimmung von Rundherden ein äußerst sensitives Verfahren darstellt. (26) Die Größe einer Läsion kann unter Umständen einen Schluß auf die Dignität zulassen. Jedoch existieren Screeningstudien (38, 39), in denen 15 % der malignen pulmonalen Rundherde einen Durchmesser von unter 10 mm aufweisen, hingegen 80 % der benignen pulmonalen Rundherde einen Diameter von 20 mm. Diese Messungen des maximalen Durchmessers bieten folglich keine zuverlässige Bewertung bezüglich der Dignität (38, 39), wohingegen die Quantifizierung der Größenveränderung eine höhere Aussagekraft erlangen kann.

Im Zusammenhang mit einer Verlaufskontrolle ist die Zeit zum Volumenwachstum der ausschlaggebende Parameter. Dabei konnte sich die Computertomographie in mehreren Studien als sensitives Screeningverfahren durchsetzen. (40)

Nimmt man der Einfachheit halber im Vergleich von RECIST und Volumetrie an, dass eine kugelförmige Raumforderung eine gleichmäßige Größenzunahme zeigt, kann bei einem Durchmesser von 10 mm das Größenwachstum von 2,6 mm (entsprechend 26 %) eine 50 prozentige Zunahme an Volumen bedeuten. Umgekehrt betragen 50 % Volumenwachstum nur 1,4 mm (entsprechend 14 %) Wachstum im Durchmesser.

Klinische Studien haben diese Behauptung bestätigen können: (41) Marten et al. untersuchten intrapulmonale Filiae unterschiedlicher Primärtumoren sowohl mit Hilfe vollautomatischer Volumentsegmentation als auch durch Bestimmung des maximalen Diameters. Bei 28 % des Patientenkollektivs divergierte das errechnete Tumolvolumen vom klinischen Krankheitsverlauf. Volumetrie und Diameter unterschieden sich bezüglich eines progredienten als auch bezüglich eines konstanten Krankheitsverlaufes signifikant.

Auch Jennings et al. erzielen ähnliche Ergebnisse. 37 % eines Kollektivs von an Bronchialkarzinom erkrankten Patienten zeigten in der Volumetrie einen Progress, der durch die Bestimmung des Durchmessers nicht erkannt wurde. (42)

Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass unter Anwendung einer Volumetrie im CT eine Größenzunahme als auch eine Größenabnahme von Metastasen frühzeitiger festgestellt werden können und somit das therapeutische Regime entscheidend beeinflussen können.

Bei minimalen Veränderungen im Diameter ist eine fehlerhafte Beurteilung von Verlaufskontrollen mit Hilfe der Volumetrie folglich als geringer anzunehmen.

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Studien durchgeführt, die die Volumetrie an Phantomen bewerteten. Dabei ist vor allem die Präzision unter Rücksicht auf verschiedene Einflussfaktoren betrachtet worden.

So haben Yankelevitz et al. eine algorithmengestützte Software für Volumetrie speziell für Lungenrundherde an einem kugelförmigen Phantom evaluiert. Bei einer isovolumetrischen Größenveränderung wurde dabei ein mittlerer Fehler von 3 % ermittelt. (43)

Eine Studie von Marten et al. (44) ergab unter Verwendung eines Volumencomputertomographen zur Evaluation von Rundherdphantomen einen mittleren Fehler von zwischen 1,3 % und 0,61 %. Dieser ist damit deutlich kleiner im Vergleich zu Untersuchungen mit der Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie.

Auch die Reproduzierbarkeit wurde in Studien zur Beurteilung von diagnostischen Messverfahren beurteilt. Mehrere Untersuchungen bestätigen die Bedeutung der Reproduzierbarkeit bei der Verlaufsbeurteilung unter Therapie bei pulmonalen Metastasen. (36, 37, 40)

Eine algorithmengestützte, automatisierte Volumetrie zeigte deutlich höhere Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen eines Untersuchers und denen verschiedener Untersucher im Vergleich zur Messung des maximalen Diameters. (42)

Die Reproduzierbarkeit der Volumetrie an Rundherdphantomen mit einer unregelmäßigen Oberfläche wurde von Bolte et al. untersucht. (45) Die mittleren Abweichungen betrugen hierbei unter Verwendung einer vollautomatisierten Software 6,2 %, mithilfe verschiedener Datensätze 9,2 %

Auch Wormanns et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit bei Anwendung einer vollautomatischen Volumetrie-Software anhand 151 pulmonalen Metastasen verschiedener Primärtumoren. Die Messungen wurden im Abstand von 10 Minuten mit Niedrigdosis-Computertomographie durchgeführt. Mit einer mittleren Abweichung der einzelnen Untersuchungen von 10,8 % wird die vollautomatische Volumetrie für ausreichend reproduzierbar eingestuft und erhält somit klinische Relevanz. (46)

In einer Studie von Hopper et al. wurde die Varianz zwischen verschiedenen Untersuchern bei der Evaluation von Raumforderungen mittels Messung des maximalen Durchmessers deutlich. (47) Hierbei variierten die Resultate bei Messungen an unregelmäßig konfigurierten Läsionen bis zu 16 %.

Ein ähnliches Ergebnis erzielten van Hoe et al. bei mehrfachen Messungen von Lebermetastasen. Die Varianz bei der Auswertung anhand der Volumetrie zeigte sich geringer als mit Hilfe der Messung des maximalen Diameters (48). Dabei spielte vor allem die Größe der Metastase eine signifikante Rolle bei der Reproduzierbarkeit: Je größer die Metastase, desto größer die Reproduzierbarkeit der Volumetrie.

Beide Studien machen auf Unterschiede bei der Messung des Diameters im Zusammenhang mit der Geometrie und Größe der Läsion aufmerksam. Durch die vollständige Erfassung von unregelmäßig konfigurierten Läsionen bietet sich ein Vorteil in der Volumetrie: der Durchmesser korreliert weniger als die Morphologie mit dem Volumen einer Raumforderung, wodurch sich auch die höhere Reproduzierbarkeit in der Volumetrie ergibt.

In der Literatur findet man doch auch Befürworter der Evaluation von Metastasen mittels Messung des Diameters. Dachmann et al. konnten zeigen, dass die Volumenmessung mittels Segmentierung mit dem Durchmesser bei Lebermetastasen eines Colonkarzinoms stark korrelieren ( $r = 0,86$ ). Als Schlussfolgerung wird somit der Durchmesser als zuverlässige Repräsentation des Wachstumverhaltens angenommen, mit dem zusätzlichen Vorteil der leichteren Praktikabilität im Vergleich zur Volumetrie. (49) Kritisch hierbei muss man jedoch betrachten, dass das Patientenkollektiv von nur neun Patienten mit insgesamt 69 Metastasen diese Studie limitiert.

Zudem ist in mehreren Publikationen die Reproduzierbarkeit als höheres Kriterium zur Therapieevaluation im Vergleich zur Korrelation gewertet worden. (42, 48) Trotz einer hohen Korrelation treten bei der Reproduzierbarkeit große Unterschiede in unterschiedlichen klinischen Messverfahren auf. (50, 51) Somit lässt sich die Eignung des Durchmessers allein nicht zur Bewertung des Krankheitsverlaufs als Mittel der Wahl werten.

Doch auch Sohaib et al. betrachten die Volumetrie kritisch. Bei 16 Patienten, die an Lymphome oder Keimzelltumoren erkrankt waren, wurde die systemische Therapie anhand der RECIST- sowie WHO-Kriterien und der Volumetrie im Verlauf beurteilt. (52) Die Klassifikation der Kriterien nach RECIST und der WHO stimmte zu 90 % überein, 100 % Übereinstimmung fand sich zwischen WHO-Kriterien und der manuell segmentierten Volumetrie. Diese hohe Übereinstimmung schreiben Sohaib et al. der untersuchten Tumorentitäten zu. Mit der These, dass lymphatische Tumore und Keimzelltumore zu nodulären Manifestationen neigen, begründen sie die geringeren Unterschiede von der Bestimmung des Durchmesser und des Volumens.

Unterschiedliche Tumorentitäten wurden in einer Studie von Hopper et al. betrachtet. Sowohl maximaler Diameter und Volumen wurden ermittelt und daraus auf das Therapieansprechen beurteilt. (53) Aufgrund neu aufgetretener Metastasen wurde die Hälfte des Patientenkollektivs als progressiven Krankheitsverlauf gewertet. Eine unterschiedliche Bewertung beider Methoden zeigte sich bei ca. 37 % der restlichen Patienten. Dabei wurden mit der Volumetrie 25 % der Patienten mit einem Krankheitsprogress statt stabilem Krankheitsstadium klassifiziert. In dieser Studie unterschieden sich die Therapiebewertungen beider Methoden signifikant. (53)

Eine weitere Studie zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs führten Prasad et al. an Patientinnen mit metastasiertem Mamma-Karzinom durch. Diese Patientinnen wurden zum Vergleich der Therapie in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Therapie bestand aus einem Taxel, die andere aus der Kombination von einem Taxel mit Capecitabine. Unterschiede in der Bewertung des Krankheitsverlaufs konnten hier bei 32 % der Patientinnen nachgewiesen werden: die Volumetrie wurde bei 50 % der Patientinnen als die bessere Methode beurteilt, bei den anderen 50 % jedoch schlechter. (54)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in beiden Studien deutliche Unterschiede zwischen der Bewertung durch Volumetrie oder durch Messung des maximalen Durchmessers auftreten. Bei Hopper et al. konnte mit der Volumetrie bei der Mehrzahl ein Krankheitsprogress detektiert werden, wohingegen bei Prasad et al. mit der Volumetrie eine abweichende Bewertung jedoch keine eindeutige Zuordnung resultierte.

Um das Therapieregime zu optimieren, ist eine möglichst frühzeitige Detektion eines Krankheitsprogresses wichtig. Dabei kommt der Volumetrie mit der kompletten Erfassung einer soliden Läsion ein entscheidender Vorteil zu. Im Gegensatz zu einer eindimensionalen Messung kann hier unabhängig von der Konfiguration einer einzelnen Schicht beurteilt werden. Nachteilig jedoch zeigt sich die Volumetrie mit einem hohen Aufwand an Zeit.

Das Verfahren der Volumetrie befindet sich in stetiger Optimierung der klinischen Praktikabilität, so sind zum Beispiel schon Verfahren speziell zur volumetrischen Bestimmung von pulmonalen Rundherden entwickelt worden. Auch einige Verfahren zur Bewertung von Metastasen in der Leber befinden sich in der Austestung. (55)

Eine ausgesprochene Relevanz der Unterschiede dieser Messverfahren zeigt sich in der Beurteilung neuer Therapieregime in der Onkologie. (56, 57) Mehr als 80 % der Medikamente in klinischer Testung werden zur Zeit nicht zugelassen. Dabei scheitert ein neues Medikament oft am Vergleich mit der im Klinikalltag standardisierten Behandlung im Bezug auf die Wirksamkeit. Bis heute werden diese Analysen meistens nach den RECIST- bzw. WHO-Kriterien durchgeführt.

Mit Hilfe der Volumetrie als wertigere Methode zur Klassifikation des Tumorverhaltens könnten neue onkologische Therapieregime differenzierter betrachtet werden. Daraus ergeben sich neue Konsequenzen im pharmakologischen als auch im klinischen Bereich.

In dieser Arbeit wurde die klinische Eignung der Tumervolumetrie bei Metastasen des NCC im Vergleich zur bewährten Methode nach RECIST untersucht. Vor allem im Stadium der PD weist die Volumetrie eine deutlich höhere Spezifität wie auch Sensitivität auf, setzt sich aber auch bei den anderen Krankheitsstadien gegen RECIST durch.

Somit ist das Verfahren der Volumetrie unabhängig vom jeweiligen Krankheitsverlauf aussagekräftiger und fähig, eine exakt angepasste Stadien gerechte Therapie unter den multimodalen Therapieoptionen zu finden.

Durch die Anwendung eines semi-automatischen Verfahrens, wie es in dieser Arbeit benutzt wurde, fällt auch der bedeutende Nachteil des Zeitaufwandes einer manuellen Volumetrie weg. Die Alltagstauglichkeit bei entsprechender Software ist durchaus der bei Anwendung der RECIST-Kriterien gleichzusetzten.

Eine Grenze der Volumetrie ist in der unterschiedlichen Bildqualität der in dieser Arbeit untersuchten CT-Aufnahmen zu finden. Sowohl für den untersuchenden Arzt als auch für die technische Software ergeben sich dabei Probleme, die Raumforderung exakt von den umgebenden anatomischen Strukturen abzugrenzen. Um eine Falschmessung zu vermeiden und die Reproduzierbarkeit zu erhöhen, sollte daher eine ausreichend hohe Differenzierung zwischen metastatischem Gewebe und Umgebungsgewebe im Primärdatensatz erreicht werden. Dies ist vor allem durch eine rechtzeitige Kontrastmittelgabe und der Rekonstruktion des Datensatzes mit einem minimalem Rekonstruktionsincrement möglich.

## 6 Zusammenfassung

In der Verlaufskontrolle einer Therapie spielt die quantitative Erfassung einer Tumorerkrankung eine herausragende Rolle. Die bisher meist angewandte Methode war die Beurteilung mittels der RECIST-Kriterien, die hierfür den maximalen Durchmesser in der Schicht-Computertomographie heranziehen. In dieser Arbeit ist die Bewertung von Metastasenwachstum mittels Volumetrie mit der Bewertung nach RECIST bei der Verlaufsbeurteilung eines Nierenzellkarzinoms verglichen worden.

Im Bezug zu den drei möglichen Krankheitsstadien (stable disease, progressive disease und partial response) wurden die Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten, als auch die Gesamtheit aller computertomographischen Untersuchungen betrachtet.

Unter der Annahme eines nahezu sphärischen Tumorwachstums wurde für die Volumetrie ein stabiles Krankheitsstadium für eine Größenänderung zwischen -65 % und +40 % gewählt. Aufgrund dieser weiten Spanne zeigte die Volumetrie auch die größte Anfälligkeit für stabile Erkrankungsstadien. Dennoch schnitt die Volumetrie in allen drei Kategorien mit einem besseren positiven prädiktiven Wert (PPV) ab.

Der PPV für alle drei Erkrankungsstadien variierte in dieser Arbeit für die Volumetrie von 0,94 bis 1, wohingegen für die RECIST-Kriterien Werte zwischen 0,64 bis 0,92 errechnet werden konnten.

Auch in der Literatur findet die Volumetrie trotz der Variabilität der verschiedenen Studien weitläufig Zuspruch, hat jedoch im klinischen Alltag noch nicht Fuß gefasst.

Um mehr Akzeptanz zu finden, sind zum Einen klare Kriterien zur Klassifikation der Erkrankungsstadien notwendig, zum Anderen müssen automatisierte Segmentationsverfahren praktikabler werden.



## 7 Literaturverzeichnis

- (1) „Krebs in Deutschland“, Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. 8. Ausgabe aus dem Jahr 2012.
- (2) Franklin J R, Figlin R, Belldegrun A: Renal Cell Carcinoma: Basic Biology And Clinical Behavior. Semin Urol Oncol 14/4: 208-215, 1996.
- (3) Hartmann J T, Bokemeyer C: Chemotherapy For Renal Cell Carcinoma. Anticancer Res 19: 1541-1544, 1999.
- (4) Ljungberg, B.; Campbell, S. C.; Cho, H. Y.; Jacqmin, D.; Lee, J. E.; Weikert, S. & Kiemeny, L. A. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011, 60, 615-621.
- (5) Ritchie, Management of Renal Carcinoma—A Questionnaire Survey, British Journal of Urology Volume 55, Issue 6, December 1983, Pages: 591–594.
- (6) Gold et al., Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma 1996, Semin Urol Oncol 14 (1996), Nr. 4, S. 216–222.
- (7) Storkel u.a., Classification of renal cell carcinoma, 1997.
- (8) B.D.Curti, J nephrol Team 3/4-2004, Renal Cell Carcinoma p. 150 .
- (9) Ch. Wittekind, H.-J. Meyer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, 2010.
- (10) Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1963; 89: 37-42.
- (11) Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2000; 27 (2): 177-86.
- (12) C. Fischer, R. Oberneder, Nierenzellkarzinom, Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, Deutsche Krebsgesellschaft, 2008.
- (13) Bellmunt J, Guix M. The medical management of metastatic renal cell carcinoma: integrating new guidelines and recommendations. BJU Int. 2009; 103 (5): 572-577.
- (14) Patard JJ, Pouessel D, Culine S. New therapies in renal cell carcinoma. Curr Opin Support Palliat Care. 2007; 1 (3): 174-179.

- (15) Bellmunt J, Montagut C, Albiol S, Carles J, Maroto P, Orsola A. Present strategies in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an update on molecular targeting agents. *BJU Int.* 2007; 99 (2): 274-280.
- (16) Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2006; 94 (5): 614-619.
- (17) Staehler M, Rohrmann K, Haseke N, Stief CG, Siebels M. Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Curr Drug Targets.* 2005; 6 (7): 835-846.
- (18) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet.* 2008; 370 (9605): 2103-2111.
- (19) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Berlin 2013.
- (20) Allen M. Cormack: My Connection with the Radon Transform. In: S. Gindikin, P. Michor (Hrsg.): 75 Years of Radon Transform. International Press, 1994, S. 32–35.
- (21) W. A. Kalender: Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen mit Mehrschicht-Spiral-CT. Publicis MCD Werbeagentur, München 2000.
- (22) M. Hofer, CT-Kursbuch, Didamed Verlag 2008.
- (23) O. H. Wegener, R. Fassel, D. Welger, Grundkurs Computertomographie, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1996.
- (24) P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer, J. Wanders, R.S Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A.T. Van Oosterom, M.C. Christian, S.G. Gwyther, New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 3, Feb. 2 2000, S. 205-216.
- (25) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S.G. Arbuck, S.G. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R.S. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer* 45 (2009) S. 228–247.
- (26) M. Fabel-Schulte Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Tumorlastbestimmung durch softwaregestützte semi-automatische Volumetrie von Lymphknoten, 87. Deutscher Röntgen-Kongress 2006.
- (27) R. Götti, B. Marincek, T. Frauenfelder, Volumetrie und Tumornachsorge, *Schweizerische Medizin-Forum* 2010; 10 (5) S. 92-93.
- (28) Pittman K, Selby P: The Management Of Renal Cell Carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Haematol.* 16: 181-200, 1994.
- (29) Störkel S: Epitheliale Tumoren der Niere. Pathologische Subtypisierung und zytogenetische Korrelation. *Urologe (A)* 38: 425-432, 1999.
- (30) Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH: A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004 Apr; 57 (4): 358-365.
- (31) Götti R, Marincek B, Frauenfelder T: Volumetrie und Tumornachsorge, *Schweiz Med Forum* 2010; 10 (5): 92.
- (32) G. A. Lienert, Testaufbau und Testanalyse, Psychologie Verlagsunion, München 1989.

- (33) Thomas G. Dietterich: Approximate Statistical Tests for Comparing Supervised Classification Learning Algorithms. In: Neural Computation. 10, Nr.7, Oktober 1998, S. 1895-1923.
- (34) Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München 1999.
- (35) Artikel „Kennen Sie die neuen RECIST-Kriterien?“, Medical Tribune Nr. 2 April 2009, Onkologie und Hämatologie.
- (36) Revel et al., Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans, Radiology 2004, 231-453.
- (37) Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT – preliminary experience. Radiology 1999 Aug, 212 (2): 561-566.
- (38) Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: highresolution CT and radiologic-pathologic correlation. Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. Radiology 1991 May; 179 (2): 469-476. AJR.
- (39) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999 Jul; 354 (9173): 99-105.
- (40) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness g, McCauley DI, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, Vazquez M, Koizunmi J, Flieder D, Altorki N, Miettinen OS. Early Lung cancer action Project: initial findings on repeat screenings. Cancer 2001 Jul, 92 (1): 153-159.
- (41) Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. Eur Radiol 2006 Apr; 16 (4): 781-790.
- (42) Jennings SG, Winer-Muram HT, Tarver RD, Farber MO. Lung tumor growth: assessment with CT--comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. Radiology. 2004 Jun; 231 (3): 866-871.
- (43) Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. Radiology 2000 Oct; 217 (1): 251-256.
- (44) Marten K, Funke M, Engelke C. Flat panel detector-based volumetric CT: prototype evaluation with volumetry of small artificial nodules in a pulmonary phantom. J Thorac Imaging. 2004 Jul; 19 (3): 156-163.
- (45) Bolte H, Riedel C, Jahnke T, Inan N, Freitag S, Kohl G, Heller M, Biederer J. Reproducibility of computer-aided volumetry of artificial small pulmonary nodules in ex vivo porcine lungs. Invest Radiol. 2006 Jan; 41 (1): 28-35.
- (46) Wormanns D, Kohl G, Klotz E, Marheine A, Beyer F, Heindel W, et al. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. Eur Radiol 2004 Jan; 14 (1): 86-92.
- (47) Hopper KD, Kasales CJ, Eggli KD, TenHave TR, Belman NM, Potok PS et al., The impact of 2D versus 3D quantitation of tumor bulk determination on current methods of assessing response to treatment. J Comput Assist Tomogr 1996 Nov; 20 (6): 930-937.
- (48) Van Hoe L, Van Cutsem E, Vergote I, Baert AL, Bellon E, Dupont P, et al. Size quantification of liver metastases in patients undergoing cancer treatment: reproducibility of one-, two-, and three-dimensional measurements determined with spiral CT. Radiology 1997 Mar; 202 (3): 671-675.

- (49) Dachman AH, MacEneaney PM, Adedipe A, Carlin M, Schumm LP. Tumor size on computed tomography scans: is one measurement enough? *Cancer* 2001 Feb 1; 91 (3): 555-560.
- (50) Bland JM, Altman DG. Comparing two methods of clinical measurement: a personal history. *Int J Epidemiol* 1995; 24 Suppl 1: 7-14.
- (51) Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995 Oct 21; 346 (8982): 1085-1087.
- (52) Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquharson M, Oliver RT, Reznick RH. CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. *Br J Radiol* 2000 Nov; 73 (875): 1178-1184.
- (53) Hopper KD, Kasales CJ, Eggli KD, TenHave TR, Belman NM, Potok PS et al., The impact of 2D versus 3D quantitation of tumor bulk determination on current methods of assessing response to treatment. *J Comput Assist Tomogr* 1996 Nov; 20 (6): 930-937.
- (54) Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of Prasad unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations. *Radiology* 2002 Nov; 225(2): 416-419.
- (55) Yim PJ, Vora AV, Raghavan D, Prasad R, McAullife M, Ohman-Strickland P, et al. Volumetric analysis of liver metastases in computed tomography with the fuzzy C-means algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 2006 Mar; 30 (2): 212-220.
- (56) Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: A review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006 May; 42 (8): 1031-1039.
- (57) Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 10; 24 (20): 3245-3251.

## **8    Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Algorithmus der Erstlinientherapie.....	10
Abbildung 2: Algorithmus Zweitlinientherapie .....	10
Abbildung 3: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 1 .....	18
Abbildung 4: Verlaufsentwicklung Patient Nr 2 .....	19
Abbildung 5: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 3 .....	20
Abbildung 6: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 4 .....	21
Abbildung 7: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 5 .....	22
Abbildung 8: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 6 .....	23
Abbildung 9: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 7 .....	24
Abbildung 10: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 8 .....	25
Abbildung 11: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 9 .....	26
Abbildung 12: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 10 .....	27
Abbildung 13: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 11 .....	28
Abbildung 14: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 12 .....	29
Abbildung 15: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 13 .....	30
Abbildung 16: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 14 .....	31
Abbildung 17: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 15 .....	32
Abbildung 18: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 16 .....	33
Abbildung 19: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 17 .....	34
Abbildung 20: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 18 .....	35
Abbildung 21: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 19 .....	36
Abbildung 22 Verlaufsentwicklung Patient Nr. 20 .....	37
Abbildung 23: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 21 .....	38
Abbildung 24: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 22 .....	39
Abbildung 25: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 23 .....	40
Abbildung 26: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 24 .....	41

Abbildung 27: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 25 .....	42
Abbildung 28: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 26 .....	43
Abbildung 29: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 27 .....	44
Abbildung 30: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 28 .....	45
Abbildung 31: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 29 .....	46
Abbildung 32: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 30 .....	47
Abbildung 33: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 31 .....	48
Abbildung 34: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 32 .....	49
Abbildung 35: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 33 .....	50
Abbildung 36: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 34 .....	51
Abbildung 37: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 35 .....	52
Abbildung 38: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 36 .....	53
Abbildung 39: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 37 .....	54
Abbildung 40: Verlaufsentwicklung Patient Nr. 38 .....	55
Abbildung 41: Volumetrie PD .....	57
Abbildung 42: Durchmesser PD .....	57
Abbildung 43: Volumetrie PR .....	58
Abbildung 44: Durchmesser PR .....	58
Abbildung 45: Volumetrie SD .....	59
Abbildung 46: Durchmesser SD .....	59
Abbildung 47: Volumetrie Gesamt .....	60
Abbildung 48: Durchmesser Gesamt .....	61

## **9 Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: RECIST-Kriterien 1.0 (Jahr 2000) .....	12
Tabelle 2: Patient Nr. 1.....	18
Tabelle 3: Patient Nr. 2.....	19
Tabelle 4: Patient Nr. 3.....	20
Tabelle 5: Patient Nr. 4.....	21
Tabelle 6: Patient Nr. 5.....	22
Tabelle 7: Patient Nr. 6.....	23
Tabelle 8: Patient Nr. 7.....	24
Tabelle 9: Patient Nr. 8.....	25
Tabelle 10: Patient Nr. 9.....	26
Tabelle 11: Patient Nr. 10.....	27
Tabelle 12: Patient Nr. 11.....	28
Tabelle 13: Patient Nr. 12.....	29
Tabelle 14: Patient Nr. 13.....	30
Tabelle 15: Patient Nr. 14.....	31
Tabelle 16: Patient Nr. 15.....	32
Tabelle 17: Patient Nr. 16.....	33
Tabelle 18: Patient Nr. 17.....	34
Tabelle 19: Patient Nr. 18.....	35
Tabelle 20: Patient Nr. 19.....	36
Tabelle 21: Patient Nr. 20.....	37
Tabelle 22: Patient Nr. 21.....	38
Tabelle 23: Patient Nr. 22.....	39
Tabelle 24: Patient Nr. 23.....	40
Tabelle 25: Patient Nr. 24.....	41
Tabelle 26: Patient Nr. 25.....	42

Tabelle 27: Patient Nr. 26.....	43
Tabelle 28: Patient Nr. 27.....	44
Tabelle 29: Patient Nr. 28.....	45
Tabelle 30: Patient Nr. 29.....	46
Tabelle 31: Patient Nr. 30.....	47
Tabelle 32: Patient Nr. 31.....	48
Tabelle 33: Patient Nr. 32.....	49
Tabelle 34: Patient Nr. 33.....	50
Tabelle 35: Patient Nr. 34.....	51
Tabelle 36: Patient Nr. 35.....	52
Tabelle 37: Patient Nr. 36.....	53
Tabelle 38: Patient Nr. 37.....	54
Tabelle 39: Patient Nr. 38.....	55
Tabelle 40: Anzahl Messungen im Erkrankungsstadium PD.....	56
Tabelle 41: Anteil Messungen im Erkrankungsstadium PD .....	56
Tabelle 42: Anzahl Messungen im Krankheitsstadium PR.....	57
Tabelle 43: Anteil Messungen im Krankheitsstadium PR .....	58
Tabelle 44: Anzahl Messungen im Krankheitsstadium SD.....	59
Tabelle 45: Anteil Messungen im Krankheitsstadium SD .....	59
Tabelle 46: Gesamtanzahl Messungen (PD, PR, SD).....	60
Tabelle 47: Gesamtanteil Messungen (PD, PR, SD) .....	60
Tabelle 48: Verteilung Progressive Disease – Volumetrie .....	63
Tabelle 49 Verteilung: Progressive Disease - Recist .....	63
Tabelle 50: Verteilung Stable Disease - Volumetrie .....	64
Tabelle 51: Verteilung Stable Disease - Recist.....	64
Tabelle 52: Verteilung Partial Response - Volumetrie.....	65



Tabelle 53: Verteilung Partial Response - RECIST.....	65
Tabelle 54: Gesamtverteilung – Volumetrie .....	66
Tabelle 55: Gesamtverteilung - RECIST .....	66

## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Stellenwert der Volumetrie in der Verlaufsbeurteilung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Nürnberg, den 25.10.2014

Caroline Romitan-Baum